Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

ZUR CHOLESTEATOMENTSTEHUNG UNTER DEM EINFLUSS VON REIZSUBSTANZEN IM RECESSUS EPITYMPANICUS IM TIEREXPERIMENT

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Alfons Brummer
aus
Wolnzach

1982

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

ZUR CHOLESTEATOMENTSTEHUNG UNTER DEM EINFLUSS VON REIZSUBSTANZEN IM RECESSUS EPITYMPANICUS IM TIEREXPERIMENT

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Alfons Brummer
aus
Wolnzach

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr.K.Voigt
1.Berichterstatter: Professor Dr.E.Steinbach
2.Berichterstatter: Professor Dr.H.Breuninger

Meinen Eltern, die mir meine Ausbildung
ermöglichten, in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0044

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. BEGRIFFSBESTIMMUNG	1
II. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ÜBER DIE CHOLESTEATOMFORSCHUNG	4
III. THEORIEN ZUR CHOLESTEATOMENTSTEHUNG	
1. Metaplasie-Theorie	6
2. Keimversprengungs-Theorie	7
3. Immigrations-Theorie	8
IV. DIE WACHSTUMSFORMEN DES PLATTENEPITHELS	
1. Orthisch repetierendes Wachstum	11
2. Flächenhaftes Wachstum	12
3. Papilläres Wachstum	12
V. FRÜHERE EXPERIMENTE ZUR CHOLESTEATOMERZEUGUNG	14
VI. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	
1. Versuchstiere	20
2. Reizsubstanzen	20
3. Operatives Vorgehen	21
4. Histologische Darstellung	25
VII. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE	
1. Versuchsgruppe A	
a) Versuchsdauer: 2 Wochen	26
b) Versuchsdauer: 4 Wochen	28
c) Versuchsdauer: 6 Wochen	31
d) Versuchsdauer: 8 Wochen	33
e) Versuchsdauer:12 Wochen	35
f) Versuchsdauer:16 Wochen	36

Seite

2. Versuchsgruppe B
a) Versuchsdauer: 2 Wochen 37
b) Versuchsdauer: 4 Wochen 40
c) Versuchsdauer: 6 Wochen 43
d) Versuchsdauer: 8 Wochen 45
e) Versuchsdauer:12 Wochen 50
f) Versuchsdauer:16 Wochen 52

VIII. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE
1. Versuchsgruppe A 54
2. Versuchsgruppe B 60

IX. DISKUSSION 69

X. ZUSAMMENFASSUNG 79

XI. LITERATURVERZEICHNIS 81

I. BEGRIFFSBESTIMMUNG

Cholesteatome sind geschwulstartige Gebilde epithelialer Herkunft. Sie weisen einen zentralen, meist kugelförmigen Hohlraum auf, der von zwei Hüllen umgeben ist. Die innere Hülle besteht aus mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel und wird als Matrix bezeichnet. Die äußere Hülle wird von Bindegewebe gebildet. Sie ist von variabler Dikke und wird Perimatrix genannt. Die bindegewebige,gefäßreiche Perimatrix sorgt für die Ernährung der gefäßlosen, epithelialen Matrix.

Der zentrale Hohlraum eines Cholesteatoms ist mit abgestoßenen Hornlamellen des verhornenden Matrix-Epithels in zwiebelschalenartiger Anordnung sowie mit Zelldetritus angefüllt. Cholesterinkristalle, von denen sich die Bezeichnung "Cholesteatom" ableitet, sind nicht immer nachzuweisen. Bei Eröffnung des Cholesteatomsackes erscheinen die dichtgepackten Hornlamellen als kugeliges Gebilde von perlmuttartigem Glanz. Daher belegte VIRCHOW (1855) das Cholesteatom mit dem deutschen Namen "Perlgeschwulst".

Cholesteatome können an verschiedenen Stellen des Körpers auftreten, so z. B. in den weichen Hirnhäuten, den Weichteilen des Kopfes und den ableitenden Harnwegen. Cholesteatome solcher Lokalisation stellen jedoch extreme Raritäten dar. Nur das Cholesteatom im Bereich des Ohres, also des äußeren Gehörganges, des Trommelfelles und vor allem des Mittelohres, ist wegen seiner Häufigkeit klinisch relevant.

Zur Beschreibung des variablen Erscheinungsbildes der Cholesteatome wurden von verschiedenen Autoren zahlreiche Bezeichnungen entwickelt, wobei als Unterscheidungskriterium meist die Entstehungsursache der Cholesteatome heran-

gezogen wurde. Da gerade in Bezug auf die Entstehungsursache von Cholesteatomen sehr unterschiedliche Ansichten herrschen (vgl. Kap. III), werden diese Bezeichnungen leider nicht einheitlich verwendet. Die Verwirrung geht so weit ,daß derselbe Begriff bei verschiedenen Autoren verschiedene Bedeutungen haben kann. Die wichtigsten Bezeichnungen seien im Folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit kurz dargestellt:

P r i m ä r e s C h o l e s t e a t o m :

Cholesteatom ausgehend von einer epithelialen Keimversprengung; angeborenes Cholesteatom (LINCK 1914; MANASSE 1917)

Cholesteatom aufgrund einer Epithelmetaplasie der Mittelohrschleimhaut (WENDT 1875; POLITZER 1901)

Zunächst symptomloses Einwachsen des Epithels der intakten Shrapnell'schen Membran in das Bindegewebe des Epitympanons; sekundär Ruptur des Cholesteatomsackes mit randständiger Perforation des Trommelfelles und chronischer Eiterung (OLTERSDORF 1956)

Ohne vorherige Mittelohrentzündung von der Pars flaccida des nicht perforierten Trommelfelles ausgehendes Cholesteatom (SCHWARZ 1940)

S e k u n d ä r e s C h o l e s t e a t o m :

Cholesteatomentstehung nach Perforation der Pars tensa des Trommelfelles infolge einer nekrotisierenden Mittelohrentzündung oder eines Traumas, d.h. primär entzündliche oder traumatische Trommelfellperforation, sekundär Epitheleinwanderung und Cholesteatombildung (MANASSE 1917; WITTMAACK 1930; BERBERICH 1928; ALBRECHT 1931)

Einstülpung von Teilen des Trommelfelles in das Mittelohr und Cholesteatombildung aufgrund eines chronischen Reizzustandes; sekundär Ruptur des Cholesteatomsackes und chronische Eiterung (BROCK 1929)

C h o l e s t e a t o m a v e r u m :

Angeborener Tumor aufgrund epithelialer Keimversprengung (MIKULICZ 1876; SCHWARTZE 1896; KOBRAK 1918; MARX 1938)

C h o l e s t e a t o m a s p u r i u m (P s e u d o c h o l e s t e a t o m) :

Entstanden durch Plattenepitheleinwanderung in das Mittelohr; Nachahmung des echten Cholesteatoms (KÖRNER 1914; KOBRAK 1918)

G e n u i n e s C h o l e s t e a t o m :

Ohne vorherige Mittelohrentzündung von der Pars flaccida des Trommelfelles ausgehendes Cholesteatom; keine Perforation in der Pars tensa (STEURER 1929; WITTMAACK 1933)

Einen möglichen Ausweg aus der entstandenen Begriffsverwirrung zeigte SCHWARZ 1966 auf, indem er als Unterscheidungskriterium nicht die umstrittene Entstehungsursache heranzog, sondern vielmehr nach dem Entstehungsort der Cholesteatome in Shrapnell-, Tensa-, Gehörgangs- und Gehörgangswand-Cholesteatome gliederte. Diese Klassifizierung erscheint ausreichend exakt und vor allen Dingen unmißverständlich.

II. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ÜBER DIE CHOLESTEATOM-FORSCHUNG

Die ältesten Beschreibungen eines Cholesteatoms finden sich bei den Anatomen CRUVEILHIER (1828) und JOHANNES MÜLLER (1838). Letzterer gebrauchte erstmals die Bezeichnung "Cholesteatom".

Das erste Ohrcholesteatom erwähnte PAPPENHEIM 1839. Von einem nußgroßen Cholesteatom im äußeren Gehörgang berichtete TOYNBEE 1850. 1855 erschien VIRCHOW's Arbeit "Über die Perlgeschwülste", in der er die Meinung vertrat, Cholesteatome könnten als "heteroplastische Tumoren" aus dem Bindegewebe entstehen. 1874 beschrieb WREDEN zwiebelschalenartig geschichtete Epidermispfröpfe, von denen er annahm, es handle sich um das Ergebnis einer Retention von Hornlamellen aufgrund eines Mißverhältnisses zwischen Hornbildung und -abtransport.

1862 formulierte GRUBER die These, das Cholesteatom entwickle sich durch entzündliche Metaplasie aus dem Epithel der Paukenhöhle. Dieser Auffassung schlossen sich später auch LUCAE (1873) und WENDT (1875) an. Im Gegensatz dazu entwickelten MIKULICZ (1876) und KÜSTER (1889) ihre Theorie der Cholesteatomgenese aufgrund embryonaler Keimversprengung.

Bereits 1860 hatte TOYNBEE berichtet, daß der Balg eines von ihm untersuchten Cholesteatomes seinen Ausgang vom Gehörgangsepithel genommen habe. 1889 konnte HABERMANN histologisch nachweisen, daß Gehörgangsepidermis in das Mittelohr eindringen und dort ein Cholesteatom bilden kann. Auch BEZOLD (1890) hielt ein Einwachsen des Gehörgangsepithels in das Mittelohr durch eine randständige Trommelfellperforation aufgrund einer chronischen Mittel-

ohrentzündung für möglich. Als die eigentliche Ursache der Trommelfellperforation sah BEZOLD den durch Tubenverschluß erzeugten Unterdruck im Mittelohr an.

MANASSE (1917) und WITTMAACK (1930) konnten diese Theorie der Epidermisimmigration durch histologische Untersuchungen untermauern. Ebenso wie ALBRECHT und STEURER konnten sie in fortlaufenden Schnittserien durch das Ohr belegen, daß selbst bei Cholesteatomen hinter geschlossenem Trommelfell eine Verbindung zwischen Cholesteatombalg und Gehörgangsepidermis bzw. Shrapnell-Membran besteht.

EIGLER (1947) sprach dem Plattenepithel des äußeren Gehörganges eine entwicklungsgeschichtlich bedingte eigenartige Vitalität und Wachstumspotenz zu. Exogene Reize könnten als Realisationsfaktoren diese Potenz aktivieren und das Plattenepithel zur Cholesteatombildung anregen.

STEURER (1929) glaubte, daß zu der Wachstumsenergie des Plattenepithels noch zusätzlich eine "lokal-anatomische Disposition" hinzukommen müsse. Als derartige Disposition könne ein lockeres Bindegewebspolster in direktem Kontakt zur Shrapnell-Membran angesehen werden. LANGE (1932) nahm an, ein solches Polster könne sich aus entzündlichem Granulationsgewebe bilden, während SCHWARZ (1966) betonte, ein derartiges Polster könne als Rest eines embryonalen Füllgewebes zurückgeblieben sein.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß drei verschiedene Theorien zur Cholesteatomentstehung entwickelt wurden. Sie seien im Folgenden kurz beschrieben.

III. THEORIEN ZUR CHOLESTEATOMENTSTEHUNG

1. Cholesteatomentstehung durch Epithelmetaplasie

Das einschichtige, platte bis kubische Epithel des Mittelohres kann sich in mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel umwandeln (Metaplasie). Durch Abschilferung von Hornlamellen entsteht ein typisches Cholesteatom unmittelbar aus dem Mittelohrepithel.
(M e t a p l a s i e - T h e o r i e)

Diese Theorie wurde erstmals von GRUBER (1862) formuliert. Auslöser der Metaplasie sei ein entzündlicher Reiz. WENDT (1875) nahm an, durch einen Trommelfelldefekt eindringende Reizfaktoren seien Ursache der Metaplasie. Auch KIESSELBACH (1888) schloß sich dieser Auffassung an.

LANGE (1925) hielt eine Metaplasie theoretisch durchaus für denkbar, betonte jedoch, er habe zwar eine Umwandlung des kubischen Epithels in hochprismatisches, geschichtetes Epithel beobachtet, eine Metaplasie bis zu mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel aber sei noch niemals histologisch belegt worden.

Die meisten Autoren lehnten die Möglichkeit einer Cholesteatomgenese durch Metaplasie völlig ab, so z.B. HABERMANN (1889), BEZOLD (1890), EIGLER (1949), FRIEDMANN (1955), FERNANDEZ und LINDSAY (1960), SCHRÖER (1962), SCHWARZ (1966) und andere.

Da ein exakter histologischer Nachweis einer Cholesteatomentstehung durch Epithelmetaplasie bis heute nicht erbracht werden konnte, gilt diese Theorie zumindest im deutschen Sprachraum inzwischen weitgehend

als bedeutungslos, wenn nicht gar widerlegt. Dagegen finden sich in der internationalen Literatur durchaus noch Vertreter dieser Theorie, so z.B. BEGLEY, McDONALD und WILLIAMS (1951) oder aus neuester Zeit SADE (1977).

2. Cholesteatomentstehung durch embryonale Keimversprengung

Im Lauf der Embryonalentwicklung kann es zur Versprengung epidérmalen Gewebes kommen. Aus diesen versprengten Epithelinseln können sich Cholesteatome bilden. (K e i m v e r s p r e n g u n g s - T h e o r i e)

Diese These wurde von vielen Autoren vertreten, so z.B. von CRUVEILHIER (1828), MIKULICZ (1876) und BOSTROEM (1897). Als Ausgangsort der versprengten Epithelinseln wurde das Ektoderm der ersten Kiemenspalte angenommen (ERDHEIM 1905; MANASSE 1917; MARX 1938).

LINDSAY (1934) hält versprengte Epithelien für die häufigste Ursache der Cholesteatomentstehung, SERCER und ZDRAVEV (1953) gar für die einzig mögliche.

Entschiedene Gegner dieser Theorie sind LANGE (1925), WITTMAACK (1926), RÜEDI (1959) sowie SCHWARZ (1966), die in Hunderten von Felsenbeinschnitten besonders auch kindlicher Felsenbeine nie ein auf diese Weise entstandenes Cholesteatom entdecken konnten. Dem steht nur eine einzige Beobachtung von MÜNDENICH (1939) gegenüber, der bei einem zehn Wochen alten Säugling eine kleine Hornperle in der lateralen Paukenhöhlenwand bei intaktem Trommelfell fand.

D. THANE R. CODY berichtet von einer Untersuchung an der Mayo-Klinik. In der Zeit von Januar 1963 bis Dezember 1969 machten Cholesteatome bei 483 Patienten Mastoidek-

tomien erforderlich. Bei der histologischen Untersuchung der gewonnenen Präparate fand sich nur in 2 % der Fälle ein angeborenes Cholesteatom aufgrund einer Epithelversprengung, während in 98 % der Fälle Cholesteatome anderer Genese vorlagen.

Die Möglichkeit einer embryonalen Epithelverlagerung wird daher allgemein zwar anerkannt, ihre Bedeutung für die Cholesteatomgenese jedoch übereinstimmend von fast allen modernen Autoren als gering eingeschätzt.

3. Cholesteatomentstehung durch Immigration von Plattenepithel

Plattenepithel des äußeren Gehörganges und des Trommelfelles kann in das Mittelohr einwachsen und dort ein Cholesteatom bilden.
(I m m i g r a t i o n s - T h e o r i e)

HABERMANN (1889) und BEZOLD (1890) konnten histologisch nachweisen, daß Gehörgangsepithel in das Mittelohr einwachsen kann. Die "Immigrationslehre" fand dadurch eine rasche Verbreitung. Unterschiedlich waren allerdings weiterhin die Ansichten über die Ursachen der Cholesteatombildung und den Verlauf von Wachstum und Einwanderung des Epithels.

EIGLER (1947) und LANGE (1951) betrachteten ebenso wie SCHRÖER (1956) als wichtigsten Faktor zur Cholesteatomgenese eine außergewöhnliche Wachstumspotenz des Plattenepithels im äußeren Gehörgang.

Als wichtigsten Realisationsfaktor zur Cholesteatombildung sahen MANASSE (1917), LANGE (1925), BERBERICH (1927), RÜEDI (1959) und SCHWARZ (1962) die chronische Entzündung an, BEZOLD (1890) und WITTMAACK (1930) vor

allem das Auftreten von Unterdruck im Mittelohr bei Belüftungsstörungen. KELEMEN (1934) wies auf die Bedeutung traumatischer Einwirkungen für die Cholesteatomgenese hin.

Bei Vorliegen einer entzündlichen Veränderung der Paukenhöhlenschleimhaut hielt BERBERICH (1927) ein Einwandern des Plattenepithels selbst durch das intakte Trommelfell für möglich.

Voraussetzung für ein Einwandern des Plattenepithels ohne Trommelfellperforation ist nach LANGE (1932) ein bindegewebiges Polster entzündlicher Genese, das der Shrapnell-Membran unmittelbar anliegt.

Auch ALBRECHT (1933) und SCHWARZ (1966) betonten die Bedeutung eines bindegewebigen Polsters an der Shrapnell-Membran. Dieses Polster könne jedoch auch durch Persistenz eines embryonalen Füllgewebes zustande kommen.

Die Wachstumspotenz ist nach Meinung vieler Autoren nicht in allen Abschnitten der Gehörgangsepidermis gleich. LANGE (1925) hebt die Bedeutung der papillären Randzone im Winkel zwischen Trommelfell und Gehörgang hervor.

SCHRÖER (1956) spricht der gesamten trommelfellnahen Epidermis eine besondere Neigung zur Entwicklung von Papillen, zu Tiefenwachstum und Hohlraumbildung zu.

LINK (1952) und KAUFFMANN (1959) richteten ihr Augenmerk vor allem auf den sogenannten Cutisstreifen des Gehörganges, der ihrer Meinung nach eine außergewöhnliche Wachstumspotenz aufweist.

EIGLER (1947) und RÜEDI (1971) beobachteten eine gesteigerte Vitalität der Epidermis unmittelbar am hinteren, oberen Trommelfellrand.

SCHWARZ (1966) bestritt eine besondere Wachstumspotenz der Gehörgangs- und Trommelfellepidermis, wobei er sich auf Untersuchungen von BURIAN und CANCURA (1959) sowie BEICKERT (1957) stützte.

Trotz solcher Differenzen im Detail gilt die Immigrationstheorie allgemein als hinlänglich bewiesen und hat die anderen Theorien zur Cholesteatomentstehung zurückgedrängt.Eine wesentliche Stütze findet diese Theorie in der Tatsache, daß sie sich aus dem normalen, physiologischen Wachstumsverhalten des Plattenepithels ableiten läßt. Dieses Wachstumsverhalten sei daher im folgenden Kapitel kurz beschrieben (in Anlehnung an SCHWARZ 1962 und BILGER 1963).

IV. DIE WACHSTUMSFORMEN DES PLATTENEPITHELS

Es lassen sich drei verschiedene Wachstumsformen des Plattenepithels unterscheiden:

1. Orthisch repetierendes Wachstum

Um den natürlichen Zellverlust durch Verhornung und Abschilferung von Hornlamellen an der Epitheloberfläche auszugleichen, findet ein ständiges intraepitheliales Wachstum statt. Im Stratum basale entstehen durch Zellteilung neue Zellen, die zur Oberfläche wandern bzw. dorthin gedrängt werden, unterwegs verhornen und schließlich absterben und zuletzt als Hornschuppen abgestoßen werden. Dieser Zellfluß erfolgt stets in Richtung zur Oberfläche, also in rechtem Winkel zur Basalmembran. Er ist Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der mechanischen Schutzfunktion der Haut.

Dieses physiologische Verhalten der Haut kann pathologisch werden, sobald die Haut sich an einer Stelle hernienartig einstülpt. Die verhornenden Zellen wandern auch in diesem Fall weiterhin senkrecht zur Basalschicht und somit jetzt radiär zur Mitte der epithelausgekleideten Einstülpung hin. Dadurch stauen sich die Hornmassen in der Einstülpung, da der Abtransport der verhornten Zellen durch die enge Öffnung zur Oberfläche behindert oder völlig unterbunden wird, während der Zellfluß aus dem Stratum basale unvermindert anhält. Aus den zentral sich stauenden Hornschuppen entsteht auf diese Weise allmählich eine Hornperle.

Solche hernienartigen Einstülpungen finden sich relativ häufig in der Pars flaccida und auch der Pars tensa des Trommelfelles (SCHWARZ 1966). Es ist offensichtlich,

daß sich daraus Cholesteatome entwickeln können. BEICKERT (1957) bezeichnet sie als "Hernien-Cholesteatome".

2. Flächenhaftes Wachstum

Die Fähigkeit des Plattenepithels zu flächenhaftem Wachstum ist von größter Wichtigkeit bei Verletzungen der Haut, die bis ins Corium oder tiefer reichen. Im Zuge der Wundheilung wird der entstandene Defekt durch Granulationsgewebe ausgefüllt. Dann schieben sich von den Wundrändern her Epithelzellen über das Granulationsgewebe und verschließen den Defekt. Das Granulationsgewebe ist als gefäßreiche, bindegewebige Unterlage zur Ernährung des einwandernden, gefäßlosen Epithels erforderlich.

Auch diese Wachstumsform kann für die Cholesteatomentstehung bedeutsam werden. Dann nämlich, wenn eine chronische Mittelohrentzündung zu einer Perforation des Trommelfelles und zur Bildung von Granulationsgewebe an der Perforationsstelle geführt hat, sind die Voraussetzungen für ein Einwandern des Epithels in das Mittelohr nach Art des flächenhaften Wachstums erfüllt. Im engen Mittelohrraum kann sich aus dem eingedrungenen Epithel ein Cholesteatom entwickeln.

3. Papilläres Wachstum

Das Plattenepithel hat die Tendenz, an der Grenzfläche zum darunter liegenden Corium Papillen und Zapfen zu bilden. Dadurch wird die Kontaktfläche zum Corium vergrößert und die Nährstoffversorgung des gefäßlosen Epithels verbessert.

Aus noch ungeklärter Ursache kann diese Tendenz zur Pa-

pillenbildung pathologische Ausmaße annehmen. Es erfolgt dann ein massives Tiefenwachstum des Epithels mit Einsenkung von Epithelzapfen bis tief in das Bindegewebe hinein.

Als Auslöser des papillären Wachstums werden entzündliche Reaktionen des Bindegewebes, Verhornungsanomalien sowie Strukturveränderungen an der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe diskutiert. Bei verschiedenen Erkrankungen der äußeren Haut ist ein derartiges papilläres Wachstum beschrieben. Für die Cholesteatomentstehung spielt es die überragende Rolle.

Wird durch einen Reiz, insbesondere eine entzündliche Reaktion im Bindegewebe mit Auflösung der Basalmembran (SCHWARZ 1966), ein papilläres Wachstum der Gehörgangs- bzw. Trommelfell-Epidermis ausgelöst, so senken sich epitheliale Zapfen tief ins Bindegewebe. Bei entsprechender Form der Zapfen, also großem Lumen in der Tiefe und enger "Halsregion" an der Oberfläche, wird die Ausschleusung von Hornlamellen zur Oberfläche unterbrochen. Es kommt zur Retention der Hornmassen und zur Ausbildung einer typischen Perlgeschwulst.

Auf diesen Mechanismus der Cholesteatomentstehung haben schon KESSEL (1869), HABERMANN (1889), MANASSE (1917) und in jüngerer Zeit vor allem SCHWARZ (1962) hingewiesen.

Durch das papilläre Wachstum des Epithels lassen sich die Cholesteatome des äußeren Gehörganges erklären; ebenso aber auch die vom Trommelfell ausgehenden Cholesteatome, sobald nur genügend lockeres Bindegewebe dem Trommelfell direkt anliegt, in das hinein das Tiefenwachstum erfolgen kann. Dieses lockere Bindegewebe kann, wie bereits beschrieben, entzündliches Granulationsgewebe oder persistierendes embryonales Füllgewebe sein.

V. FRÜHERE EXPERIMENTE ZUR CHOLESTEATOMERZEUGUNG

BERBERICH führte 1927 zahlreiche Versuche an Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen durch. In verschiedenen Versuchsreihen brachte er kalten oder heißen Teer oder Granugenol in den äußeren Gehörgang der Tiere ein, nachdem er vorher bei einem Teil der Tiere eine Paracentese vorgenommen hatte. Er beobachtete, daß bei einer bestehenden Trommelfellperforation sich durch kalten und heißen Teer Cholesteatome im äußeren Gehörgang und auch im Mittelohr erzeugen ließen. Ohne vorherige Paracentese traten bei Verwendung kalten Teeres Cholesteatome nur im äußeren Gehörgang auf; bei heißem Teer sowohl im äußeren Gehörgang als auch im Mittelohr. Durch Granugenol ließ sich selbst nach Paracentese weder im Gehörgang noch im Mittelohr ein Cholesteatom erzeugen.

Zusammenfassend stellte BERBERICH fest, daß durch intensive, chronische Reize das Epithel des äußeren Gehörganges zu Papillenbildung und Tiefenwachstum angeregt wird und Cholesteatome bilden kann, ferner, daß es durch eine Perforation oder bei Einwirkung starker Reize sogar durch das intakte Trommelfell in das Mittelohr vordringen und dort ebenfalls Cholesteatome hervorrufen kann.

TADAKI spritzte 1932 Steinkohlenteer in die Paukenhöhlen von Kaninchen. Diese Reizsubstanz führte zu einer chronisch-proliferativen Entzündung der Mittelohrschleimhaut. Im äußeren Gehörgang und im Trommelfell entstanden Cholesteatome.

Das umfangreichste Experiment stammt von HOSHIYA aus dem Jahre 1935. Bei 700 Mäusen und 20 Kaninchen goß er wiederholt ein Gemisch von Steinkohlenteer, Pityrolum absolutum und Olivenöl in den äußeren Gehörgang bzw. spritzte es un-

ter die Gehörgangshaut oder durch das Trommelfell in das Mittelohr. Die Reizsubstanzen riefen eine hyperplastische Otitis media mit Cholesteatomen im Gehörgang und in der Paukenhöhle hervor.

HOSHIYA betonte, daß nur bei randständiger Perforation des Trommelfelles eine Epithelimmigration in das Mittelohr erfolgen könne. Er widersprach damit der Ansicht von LANGE, BERBERICH und anderen, wonach Epithel des äußeren Gehörganges auch ohne Trommelfellperforation in das Mittelohr eindringen könne.

NOGUCHI implantierte 1936 Gehörgangsepithel in die Pauke von Kaninchen. Dabei kam es regelmäßig zu Eiterungen im Mittelohr und zu Cholesteatombildung. NOGUCHI schrieb der chronischen Mittelohreiterung eine wichtige Rolle bei der Cholesteatomgenese zu.

OHTA reizte 1940 die Gehörgangshaut von 15 Kaninchen mit einer 0,5 - 1 %igen Lösung von 3-4-Benzpyren in Olivenöl. Er beobachtete bei allen Tieren Gehörgangscholesteatome. Auch durch Applikation von reinem Olivenöl ließen sich Cholesteatome erzeugen.

FRIEDMANN veröffentlichte 1955 eine umfangreiche Untersuchung an 266 Meerschweinchen. Er hatte den Tieren Kulturen verschiedener Bakterien (u. a. Pseudomonas- und Streptokokken-Stämme) in das Mittelohr gespritzt und dadurch akute Mittelohr-Entzündungen hervorgerufen.

FRIEDMANN beobachtete unter anderem, daß der Charakter der Otitis media von der Art des Erregers abhing, ferner, daß manche Mittelohr-Entzündungen zu Trommelfellperforationen führten und somit ein Einwachsen des Plattenepithels vom äußeren Gehörgang in das Mittelohr ermöglichten.

SCHRÖER führte 1957 einen Versuch an 18 Kaninchen durch, denen er bis zu 16 Monate lang wöchentlich einmal Benzpyren-Crotonöl oder Olivenöl in den äußeren Gehörgang einfüllte. Er beschrieb ebenfalls starkes Tiefenwachstum der Epidermis mit Cholesteatombildung vor allem in Trommelfell-Nähe. Einen randständigen Trommelfelldefekt und eine hyperplastische, lockere Mittelohr-Schleimhaut betrachtete er als Voraussetzung für eine Epithelimmigration in das Mittelohr. Auch bei Tieren mit intaktem Trommelfell, deren Tube er vorher verödet hatte, traten Cholesteatome auf.

In einer weiteren Versuchsreihe brachte SCHRÖER 1962 steriles Talkum in die retroaurikulär eröffneten Bullae von 19 Meerschweinchen ein, um eine entzündliche Reaktion der Mittelohrschleimhaut auszulösen. Bei 8 der 19 Tiere pinselte er zusätzlich die trommelfellnahe Epidermis mit 3-4-Benzpyren ein, um sie zu verstärktem Wachstum anzuregen. Bei fast allen Tieren kam es zu starken Plattenepithelwucherungen im äußeren Gehörgang und zum Teil auch im Trommelfell. Bei 6 Tieren war Epithel durch das intakte Trommelfell in die Paukenhöhle eingewachsen. Eine chronisch entzündete Mittelohr-Schleimhaut hielt SCHRÖER für einen wichtigen, unterstützenden Faktor bei der Epithelimmigration durch das geschlossene Trommelfell.

KAUFMANN untersuchte 1959 die Bedeutung des sogenannten Cutisstreifens. Sie reizte die Epidermis des äußeren Gehörganges von Meerschweinchen mit 3-4-Benzpyren. Bei einem Teil der Tiere hatte sie vorher den Cutisstreifen operativ entfernt. Alle Tiere mit erhaltenem Cutisstreifen entwickelten Cholesteatome. Bei den Tieren ohne Cutisstreifen waren es deutlich weniger.

Aus diesen Versuchen leitete KAUFMANN eine erhöhte Wachstumspotenz des Cutisstreifens und dessen besondere Bedeutung bei der Cholesteatomentstehung ab.

RÜEDI eröffnete 1959 bei 21 Meerschweinchen die Bullae und brachte ein Gemisch aus Talkum und Fibrin an die Innenseite des Trommelfelles. Es entstand eine mäßige Otitis media und es bildeten sich Cholesteatome im Mittelohr bei intaktem Trommelfell. Die Cholesteatome nahmen ihren Ausgang von der Trommelfellepidermis und brachen zum Teil sekundär in den äußeren Gehörgang durch.

Diese Beobachtung stützte die Ansicht von LANGE (1925), daß nämlich auch bei dem sogenannten sekundären Cholesteatom zunächst eine Epithelimmigration durch das intakte Trommelfell erfolge, das eingewanderte Epithel sich im Mittelohr in entzündliches Granulationsgewebe einsenke, dort ein Cholesteatom bilde und dieses Cholesteatom wiederum später durch einen randständigen Defekt in den Gehörgang durchbreche.

BAYER brachte 1976 mit 1/10n NaOH oder 1/10n HCl getränkte Marbagelanstücke in den äußeren Gehörgang von Kaninchen ein. Er beschrieb ein ausgeprägtes Tiefenwachstum der Epidermis besonders im trommelfellnahen Bereich mit Cholesteatombildung.

Ein ähnliches Experiment führte GRÜNINGER 1977 an 45 Kaninchen durch. Er brachte in drei Versuchsreihen Marbagelan, Tris/HCl-Puffer oder Histoacryl möglichst trommelfellnah in die äußeren Gehörgänge der Tiere ein. Auf die bis zu 6 Monate dauernde Einwirkung dieser Reizsubstanzen reagierte das Epithel des äußeren Gehörganges mit massiver Verdickung und Ausbildung von Cholesteatomen in 87 % aller Fälle. GRÜNINGER schrieb dieses Ergebnis der langdauernden, ständigen Reizwirkung durch die verwendeten Substanzen zu.

HOLLAND untersuchte 1978 den vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel an Kaninchen. Er stellte fest, daß die Epider-

mis in diesem Bereich auf die verwendeten Reizsubstanzen Marbagelan, Histoacryl und Talkum nur in sehr begrenztem Umfang mit Tiefenwachstum reagierte und sich an dieser Stelle in keinem Fall ein Cholesteatom erzeugen ließ.

In der folgenden Übersicht sind die prinzipiellen Methoden der Cholesteatomerzeugung,wie sie in früheren Experimenten angewendet wurden, zusammengestellt:

1. Reizung der Gehörgangsepidermis mit Crotonöl, Pityrol, 3-4-Benzpyren, heißem oder kaltem Teer, Granugenol, Olivenöl, NaOH, HCl, Marbagelan, Tris/HCl-Puffer, Histoacryl u.ä.

   a) bei unverändertem Trommelfell (BERBERICH, OHTA, SCHRÖER, HOSHIYA, KAUFMANN, BAYER, GRÜNINGER, HOLLAND)

   b) bei randständiger oder zentraler Perforation des Trommelfelles (BERBERICH, SCHRÖER, HOSHIYA)

   Ziel dieser Experimente war, den Einfluß diverser Reizfaktoren auf das Wachstumsverhalten des Plattenepithels zu studieren und insbesondere zu klären, ob das Plattenepithel das unveränderte Trommelfell durchdringen (1a) oder durch eine Perforation (1b) in das Mittelohr einwachsen und dort Cholesteatome bilden kann.

2. Reizung der Mittelohrschleimhaut bei unverändertem Trommelfell durch Talkum, Talkum-Fibrin, implantiertes Gehörgangsepithel, bakterielle Infektionen, Teer, Olivenöl, Pityrol (BERBERICH, TADAKI, FRIEDMANN, HOSHIYA, NOGUCHI, SCHRÖER, KAUFMANN, RÜEDI)

   Bei diesen Versuchen sollten die Reizsubstanzen eine Otitis media auslösen. Dabei konnte der Einfluß dieser

Otitis media auf die Cholesteatomentstehung untersucht werden.

3. Reizung der Gehörgangsepidermis und der Mittelohrschleimhaut zugleich bei unverändertem Trommelfell (SCHRÖER)

Bei diesem Versuchstyp sollten etwaige Wechselwirkungen zwischen Otitis media und angeregtem Epithelwachstum im äußeren Gehörgang sowie ein möglicherweise verstärkender Effekt dieser Wechselwirkung bei der Cholesteatomentstehung überprüft werden.

4. Reizung der Gehörgangsepidermis und Verödung der Tuba auditiva zugleich bei unverändertem Trommelfell (SCHRÖER)

Dabei sollte der Einfluß einer Minderbelüftung des Mittelohres bzw. eines möglichen Unterdruckes im Mittelohr auf die Cholesteatomgenese erforscht werden.

VI. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Versuchstiere

Die Tierversuche wurden an Kaninchen vorgenommen, da bei diesen Tieren der anatomische Aufbau sowie die histologische Feinstruktur des äußeren Gehörganges und des Mittelohres den Verhältnissen beim Menschen sehr nahe kommt. Insgesamt standen 47 Kaninchen, also 94 Gehörgänge zur Verfügung. Davon wurden 42 Gehörgänge für die hier beschriebenen Experimente herangezogen. Die restlichen wurden für eine zur gleichen Zeit parallel laufende Untersuchung mit ähnlicher Thematik verwendet. (Vgl. Werner Metlitzky "Experimentell induzierte Cholesteatome am Mittelohr des Kaninchens; Med. Diss. Tübingen 1983)

Alle Versuchstiere waren äußerlich gesund und wiesen insbesondere keine Entzündungen des äußeren Gehörganges auf. Sie wurden während der Versuchsdauer mit dem üblichen Mischfutter und Wasser ernährt.

2. Reizsubstanzen

Zur experimentellen Cholesteatomerzeugung wurden folgende Substanzen verwendet:
Versuchsreihe A: Marbagelan
Versuchsreihe B: Autologer Muskel aus dem Ohrlöffel der Kaninchen

Marbagelan^{R} (Behringwerke AG, Marburg) ist ein steriler, feinporiger Gelatineschwamm von großer Saugfähigkeit. Es dient zur Stabilisierung von Blutkoageln. Wird es in einen Gewebsdefekt eingebracht, nimmt es ein Mehrfaches seines Gewichtes an Blut auf, quillt dabei stark und schmiegt sich den Defektwänden eng an. Es ist gut resorbierbar und gewebefreundlich. Marbagelan wurde bereits in früheren

Versuchen als milde Reizsubstanz zur Erzeugung von Cholesteatomen verwendet. (BAYER 1976; GRÜNINGER 1977; HOLLAND 1978)

Kleine Stückchen dieses Materials wurden mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung getränkt bis sie maximal gequollen waren und dann bei den Tieren der Versuchsgruppe A an den Eingang zum Recessus epitympanicus gebracht.

Bei den Tieren der Versuchsreihe B wurde autologes Muskelgewebe aus der Muskulatur des Ohrlöffels entnommen und ebenfalls in kleinen Stückchen an den Eingang zum Recessus epitympanicus appliziert.

Neben einer "passiven" Wirkung, nämlich den Recessus epitympanicus vom übrigen Mittelohr abzutrennen und dadurch die Belüftung des Recessus epitympanicus zu behindern, sollten die eingebrachten Substanzen Marbagelan und Muskulatur auch eine "aktive" Wirkung entfalten, indem sie einen milden, jedoch lang andauernden Reiz auf die Schleimhaut des Recessus epitympanicus ausüben und diese zu einer leichten entzündlichen Reaktion anregen sollten.

3. Operatives Vorgehen

Den Versuchstieren wurde zunächst ca. 20 mg/kg Körpergewicht Evipan-Na^{R} langsam in die laterale Ohrvene injiziert. Anschließend wurden die Tiere mit Äther narkotisiert. Durch wiederholtes Auftropfen von Äther konnte eine ausreichende Narkosetiefe während des gesamten Eingriffes erzielt werden. Zusätzlich wurden zur Lokalanästhesie in das Operationsgebiet etwa 2 ml 0,5 %iges Xylocain^{R} mit Adrenalinzusatz 1:250 000 infiltriert.

Vom Ohrlöffelansatz bis zum lateralen Augenwinkel wurden alle Haare sorgfältig abrasiert. Über dem Ansatz des knorpeligen Gehörganges am knöchernen wurde die Haut auf ca. 3 - 4 cm Länge inzidiert und der Gehörgang durch stumpfe Verdrängung der Muskulatur dargestellt. Unmittelbar am Übergang zum knöchernen Gehörgang wurde der Knorpelschlauch quer durchtrennt. Somit war das Trommelfell frei zugänglich. Alle weiteren Manipulationen wurden unter dem Operationsmikroskop vorgenommen.

Mit dem Skalpell wurde am Dach des Gehörganges ein ca. 1,5 cm langer und 0,5 cm breiter am Trommelfell gestielter, tympano-meataler Lappen umschnitten, mit dem Raspatorium vorsichtig vom Knochen abgelöst und nach unten auf das Trommelfell gelegt. Mit einem kleinen Häkchen konnte nunmehr die Pars flaccida des Trommelfelles durchstoßen werden, bis eine im Durchmesser wenige Millimeter große Öffnung entstand. Ebenfalls mit dem Häkchen wurde der Amboß behutsam aus seiner Verbindung zu Hammer und Steigbügel gelöst und durch die Öffnung entfernt. Diese Entfernung bereitete bisweilen Schwierigkeiten, so daß einige Ambosse belassen werden mußten.

Nach Entfernung des Ambosses war nun reichlich Platz, um die Reizsubstanzen am Eingang zum Recessus epitympanicus exakt zu plazieren. Bei der Versuchsreihe A wurden in physiologische Kochsalzlösung getränkte Marbagelanstückchen, bei der Versuchsreihe B Stückchen autologer Muskulatur mit einem kleinen Häkchen durch die Öffnung eingebracht. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Muskel- bzw. Marbagelanstückchen möglichst zirkulär in engen Kontakt zum Epithel im Recessus epitympanicus traten, d.h. den Recessus epitympanicus beinahe wie ein Deckel nach unten abschlossen. Anschließend wurde die Öffnung im Trommelfell mit einem passend zurechtgeschnittenen Knorpelscheibchen, das dem knorpeligen Gehörgang entnommen wurde,

verschlossen und der tympano-meatale Lappen sorgfältig darüber ausgebreitet, so daß das Mittelohr zum äußeren Gehörgang hin wieder dicht abgeschlossen war. Zuletzt wurden der knorpelige Gehörgang, die Muskulatur und die Haut vernäht.

Dieser Eingriff wurde an 21 Ohren der Versuchsgruppe A mit Marbagelan und an 21 Ohren der Versuchsgruppe B mit Muskulatur als Reizsubstanz vorgenommen.

Die Tiere erholten sich gut von der Operation, zeigten normales Verhalten und machten einen gesunden Eindruck. Innerhalb der beiden Versuchsreihen A und B wurden alternierend jeweils 3 bzw. 4 Ohren zu einer Gruppe zusammengefaßt, so daß aus den 42 operierten Ohren in jeder Versuchsreihe je 6 Gruppen gebildet werden konnten. Die Tiere dieser 6 Gruppen wurden nach 2, 4, 6, 8, 12 bzw. 16 Wochen getötet.

Eine Übersicht über alle durchgeführten Operationen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 1 (Übersicht)

1. Versuchsgruppe A Reizsubstanz: Marbagelan

Laufende Nummer	Ohr-Nummer	Verweildauer
1	10 re	2 Wochen
2	11 re	2 Wochen
3	13 re	2 Wochen
4	4 li	4 Wochen
5	6 li	4 Wochen
6	20 li	4 Wochen
7	34 li	4 Wochen

Tabelle 1

Laufende Nummer	Ohr-Nummer	Verweildauer
8	3 re	6 Wochen
9	16 re	6 Wochen
10	32 re	6 Wochen
11	5 li	8 Wochen
12	7 re	8 Wochen
13	27 re	8 Wochen
14	35 re	8 Wochen
15	12 re	12 Wochen
16	19 li	12 Wochen
17	21 re	12 Wochen
18	17 re	16 Wochen
19	26 re	16 Wochen
20	26 li	16 Wochen
21	37 li	16 Wochen

2. Versuchsgruppe B Reizsubstanz: Autologer Muskel

22	8 re	2 Wochen
23	11 li	2 Wochen
24	13 li	2 Wochen
25	6 re	4 Wochen
26	20 re	4 Wochen
27	31 re	4 Wochen
28	839 li	4 Wochen
29	14 li	6 Wochen
30	16 li	6 Wochen
31	18 re	6 Wochen
32	5 re	8 Wochen
33	9 re	8 Wochen
34	9 li	8 Wochen
35	27 li	8 Wochen
36	24 re	12 Wochen

Tabelle 1

Laufende Nummer	Ohr-Nummer	Verweildauer
37	29 re	12 Wochen
38	33 li	12 Wochen
39	22 li	16 Wochen
40	36 re	16 Wochen
41	37 re	16 Wochen
42	38 re	16 Wochen

4. Histologische Darstellung

Nach Tötung der Tiere wurden die Bullae zusammen mit einem Stück des äußeren Gehörganges aus dem Schädel präpariert und in 5 %iger Formalin-Lösung etwa eine Woche lang fixiert. Die Präparate wurden mit Titriplex-III-Lösung (EDTA; Äthylendiaminotetraessigsäure-Dinatriumsalz) in ca. 4 Monaten entkalkt und nach Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe, des Benzoesäuremethylesters und Benzols in Paraplast eingebettet.

Von jedem Präparat wurden 30 Schnitte von je 5 Mikrometer Dicke aus verschiedenen Schichten angefertigt. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und mikroskopisch ausgewertet.

VII. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

a) Versuchsdauer: 2 Wochen
Anzahl der Ohren: 3 (10 re, 11 re, 13 re)

Im äußeren Gehörgang ist bei allen drei Präparaten das Plattenepithel excessiv verdickt. Das Lumen des äußeren Gehörganges ist daher stellenweise stark eingeengt und bei zwei Präparaten durch kleinere Blutkoagel nahezu verschlossen. Auffällig ist vor allem eine ausgeprägte Einsenkung des Epithels in die Submukosa in Form von unregelmäßigen Zapfen. Die Submukosa ist ebenfalls in allen Fällen erheblich verbreitert, aufgelockert und stellenweise von kleinen Rundzellinfiltraten durchsetzt.
Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida bei allen Tieren verdickt infolge der Proliferation des außen anliegenden Plattenepithels und der Auflockerung des subepithelialen Bindegewebes. Im Bindegewebe ist eine geringe entzündliche Infiltration bei zwei Ohren (10 re, 13 re) zu sehen. Die Pars tensa des Trommelfelles ist ebenfalls bei allen Ohren deutlich verdickt und in einem Fall (13 re) entzündlich infiltriert.
Im Recessus epitympanicus sind Epithel und Submukosa in allen Fällen stark verbreitert und die Submukosa ist auffallend gefäßreich. Die Reaktion der Schleimhaut ist an der lateralen Atticwand stärker ausgeprägt als an der medialen. Bei zwei Ohren (10 re, 13 re) ist eine geringe entzündliche Infiltration in der Submukosa zu beobachten. Im Recessus hat sich ein entzündliches Exsudat angesammelt. Zudem sind bei allen drei Ohren kleine Blutkoagel im Lumen des Recessus zu sehen.
Auch das Epithel des Mittelohres ist bei allen Tieren zu einer fast kubischen Zellage verdickt. Die Submukosa ist

bei einem Tier (10 re) stark, bei zweien gering verbreitert, aufgelockert und in einem Fall (10 re) entzündlich infiltriert.
Cholesteatome sind nicht zu beobachten.

Besondere Befunde:

13 re: Der den Zugang zum Recessus epitympanicus verschließende Marbagelan-Pfropf ist gut erhalten. Das Marbagelan sitzt der Pars flaccida des Trommelfelles und einem Teil der Pars tensa auf. In die Hohlräume des Gelatineschwammes ist bereits etwas Granulationsgewebe eingewachsen. Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen sind zu erkennen. Der Marbagelan-Pfropf ist vollständig epithelial umkleidet. Die epitheliale Bedeckung geht auf der einen Seite in das Epithel des Trommelfelles, auf der anderen Seite in das Epithel der medialen Mittelohrwand über. Über dem Gelatineschwamm befindet sich Exsudat im Recessus epitympanicus. (s. Abb. 1)

Abb. 1 (Nr. 13 re, HE, 30-fach)

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

b) Versuchsdauer: 4 Wochen
Anzahl der Ohren: 4 (4 li, 6 li, 20 li, 34 li)

Die Proliferation des Plattenepithels im äußeren Gehörgang ist äußerst stark ausgeprägt. Das Epithel ist auf ein Vielfaches seiner normalen Schichtdicke angewachsen. Auch die Submukosa ist bei drei Präparaten (6 li, 20 li, 34 li) stark verdickt, aufgelockert und stellenweise gering entzündlich infiltriert (6 li, 34 li). Bei einem Ohr (4 li) ist sie nur gering verdickt, jedoch auch stellenweise infiltriert. Die Zapfenbildung des Plattenepithels und das Vordringen der Epithelzapfen in das darunter liegende Bindegewebe nimmt extreme Ausmaße an.
Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida in drei Fällen verdickt und aufgequollen, in einem Fall nicht mehr zu beurteilen (s. bes. Befunde: 6 li). Die Pars tensa ist bei allen Ohren verbreitert, ein entzündliches Infiltrat ist nicht vorhanden.
Im Recessus epitympanicus ist das Epithel in allen Fällen stark verdickt, die Submukosa erheblich verbreitert, gefäßreich und bei zwei Tieren (4 li, 34 li) auch entzündlichinfiltriert. Bei einem Ohr ist die Auskleidung des Recessus epitympanicus teilweise nicht mehr zu beurteilen (s. bes. Befunde: 6 li). Im Recessus sind Ansammlungen von Erythrocyten und einigen Granulocyten zu sehen.
Das Epithel im Mittelohr ist generell stark verdickt, die Submukosa in zwei Fällen gering, in zwei Fällen (6 li, 34 li) stark verbreitert und bei drei Tieren (4 li, 6 li, 34 li) gering entzündlich infiltriert.
Bei drei Ohren finden sich Cholesteatome im äußeren Gehörgang und zwar bei zwei Ohren (6 li, 20 li) gleich je fünf und bei einem Ohr (4 li) zwei. Bei einem Tier (6 li) sind zwei weitere Cholesteatome bis in den Recessus epitympanicus vorgedrungen.

Besondere Befunde:

4 li: 1. Zwei Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
2. Die Pars flaccida des Trommelfelles ist sehr stark verbreitert und aufgelockert. Auf der medialen Seite des Trommelfelles geht sie in die ebenfalls erheblich verdickte, ödematös durchtränkte, gefäßreiche und stellenweise rundzellig infiltrierte Submukosa der Schleimhaut im Recessus epitympanicus über. Mit der eingelegten Knorpelscheibe und einsprossendem Granulationsgewebe ist die verdickte Schleimhaut zu einem großen Konglomerat verwachsen, das den Recessus verschließt und dessen Lumen teilweise ausfüllt. Marbagelan ist im Präparat nicht sichtbar.
3. Im Mittelohr hat sich unmittelbar hinter dem Trommelfell ein kleines Cholesteringranulom gebildet.

6 li: 1. Fünf Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
2. Ein großes und ein sehr kleines Cholesteatom sind in den Recessus epitympanicus eingedrungen. Die laterale Atticwand ist teilweise abgebaut und durchbrochen, die Pars flaccida nicht mehr zu beurteilen. der Recessus ist von den eingedrungenen Cholesteatom- und Epithelmassen, begleitendem Bindegewebe sowie einem in den Recessus verdrängten Stück der lateralen Atticwand fast ganz ausgefüllt. Die Schleimhaut im Recessus ist teilweise stark verbreitert und infiltriert. Das eingebrachte Marbagelan ist nach caudal abgedrängt und berührt sowohl die mediale Mittelohrwand als auch die Pars tensa des Trommelfelles. Epithel und Submukosa sind im Kontaktbereich mit dem Marbagelan deutlich verdickt (s. Abb. 2).

20 li: Fünf Cholesteatome im äußeren Gehörgang (s. Abb.3).

Abb. 2 (Nr. 6 li, HE, 30-fach)

Abb. 3 (Nr. 20 li, HE, 15,6-fach)

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

c) Versuchsdauer: 6 Wochen
Anzahl der Ohren: 3 (3 re, 16 re, 32 re)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist bei allen Ohren äußerst stark verdickt, die Submukosa in zwei Fällen (3 re, 16 re) stark, in einem Fall (32 re) gering verbreitert und bei einem Ohr (16 re) in erheblichem Ausmaß entzündlich infiltriert. Das Epithel zeigt eine ungewöhnlich starke Tendenz zu Zapfenbildung und Tiefenwachstum. In zwei Gehörgängen sind noch kleine Blutkoagel zu sehen.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist bei einem Ohr erheblich verdickt und mit Granulationsgewebe, in dem die verschließende Knorpelscheibe, jedoch kein Marbagelan mehr zu sehen ist, zu einem großen Klumpen verbacken, der den Recessus abschließt (s. bes. Befunde: 32 re). Bei einem Ohr (3 re) ist die Pars flaccida des Trommelfelles nicht zu beurteilen. Bei dem dritten Ohr ist das gesamte Trommelfell durch ein massives entzündliches Infiltrat zerstört (s. bes. Befunde: 16 re). Die Pars tensa ist in den beiden anderen Fällen (3 re, 32 re) erheblich verdickt.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist bei allen Ohren deutlich verdickt b.z.w. in zwei Fällen stellenweise nicht zu beurteilen (s. bes. Befunde: 16 re, 32 re). Die Submukosa ist, soweit überhaupt zu beurteilen, in allen Fällen erheblich verbreitert und bei zwei Tieren (3 re, 16 re) massiv entzündlich infiltriert.
Im Mittelohr ist das Epithel in einem Fall (32 re) gering, in einem Fall (3 re) stark verdickt. Die Submukosa dieser Präparate ist gering verbreitert, aber nicht entzündlich infiltriert. Bei dem dritten Ohr sind Epithel und Submukosa extrem verbreitert und stellenweise durch entzündliche Infiltrate zerstört (s. bes. Befunde: 16 re).
Im äußeren Gehörgang sind bei einem Ohr (16 re) zwei große und ein kleines Cholesteatom entstanden, bei einem

anderen Ohr (3 re) etwa acht Cholesteatome, von denen eines in das stark verbreiterte Trommelfell vorgedrungen ist (s. Abb. 4).

Besondere Befunde:

3 re: 1. Acht Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
2. Die Pars flaccida des Trommelfelles ist extrem verdickt und mit den Marbagelan-Stückchen verbacken. Ein kleines Cholesteatom ist in die verdickte Pars flaccida vorgedrungen (s. Abb. 4). Das Epithel im Recessus epitympanicus ist stark verbreitert, ebenso die Submukosa, die sehr gefäßreich und stellenweise entzündlich infiltriert ist. Das Konglomerat aus Marbagelan, verdickter Schleimhaut und einsprossendem Granulationsgewebe verschließt den Recessus. Über dem Verschluß hat sich etwas Exsudat angesammelt. An einer Stelle ragt ein polypenartiges Gebilde der Schleimhaut in den Recessus.

Abb. 4 (Nr. 3 re, HE, 80-fach)

16 re: 1. Zwei große und ein kleines Cholesteatom im äußeren Gehörgang.

2. Es ist zu einer massiven purulenten Entzündung im äußeren Gehörgang, im Recessus epitympanicus und im Cavum tympani mit teilweisem Abbau der lateralen Atticwand, des knöchernen Daches des Recessus epitympanicus und des Hammers gekommen. Die Schleimhaut im Recessus und im Cavum tympani ist extrem entzündlich infiltriert und teilweise aufgelöst. Auch die knöchernen Wände des Mittelohres sind arrodiert. Das Trommelfell ist zerstört.

32 re: Der Recessus epitympanicus ist fast ganz ausgefüllt mit lockerem Bindegewebe, der massiv verdickten Pars flaccida, der eingelegten Knorpelscheibe sowie einsprossendem Granulationsgewebe. Dieses Konglomerat schließt den Recessus ab. Marbagelan ist im Präparat nicht sichtbar.

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

d) Versuchsdauer: 8 Wochen
Anzahl der Ohren: 4 (5 li, 7 re, 27 re, 35 re)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist bei zwei Ohren (5 li, 7 re) noch stark, bei den beiden anderen Ohren nur mehr gering verdickt. Auch die Zapfenbildung des Epithels und die Einsenkung in die Submukosa ist nur mehr bei zwei Ohren (5 li, 7 re) deutlich ausgeprägt. Die Submukosa ist in zwei Fällen (27 re, 35 re) gering, in zwei Fällen (5 li, 7 re) stark verbreitert. Eine entzündliche Infiltration der Submukosa ist nur mehr bei einem Präparat (7 re) nachzuweisen.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist in zwei Fällen (5li, 7 re) nicht zu beurteilen. In den beiden anderen

Fällen ist das Epithel im Bereich der Pars flaccida nahezu reizlos, die Submukosa jedoch noch etwas verbreitert ohne entzündliche Infiltration. Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei allen vier Präparaten gering verdickt.
Im Recessus epitympanicus ist das Epithel bei zwei Ohren (5 li, 35 re) gering, bei den beiden anderen stark verdickt. Auch die Submukosa ist bei zwei Tieren (5 li, 35 re) gering und bei zwei Tieren stark verbreitert sowie aufgelockert und gefäßreich. Bei einem Ohr (7 re) sind zusätzlich eine geringe entzündliche Infiltration und vor allem massive Erythrocyten-Ansammlungen in der Submukosa zu beobachten. Im Recessus epitympanicus ist von der Reizsubstanz selbst nichts mehr zu sehen. Nur kleine Blutkoagel sind zu erkennen. In einem Recessus hat sich ein Cholesterin-Granulom gebildet (s. bes. Befunde: 7 re).
Das Epithel im Cavum tympani ist in einem Fall (7 re) deutlich, in drei Fällen nur wenig verdickt. Die Submukosa ist bei einem Ohr (27 re) völlig reizlos, bei den beiden anderen noch gering b.z.w. einmal (7 re) stark verdickt. Ein entzündliches Infiltrat besteht in keinem Fall.
Im äußeren Gehörgang sind bei einem Ohr (7 re) zwei kleine Cholesteatome zu sehen, von denen eines fast bis in die Pars flaccida des Trommelfelles vorgedrungen ist. Bei einem Präparat (35 re) haben sich zwei große Cholesteatome im äußeren Gehörgang entwickelt.

Besondere Befunde:

7 re: 1. Zwei kleine Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
2. Ein Cholesterin-Granulom im Recessus epitympanicus zwischen Hammer und lateraler Atticwand (s. Abb. 5).

35 re: Zwei große Cholesteatome im äußeren Gehörgang.

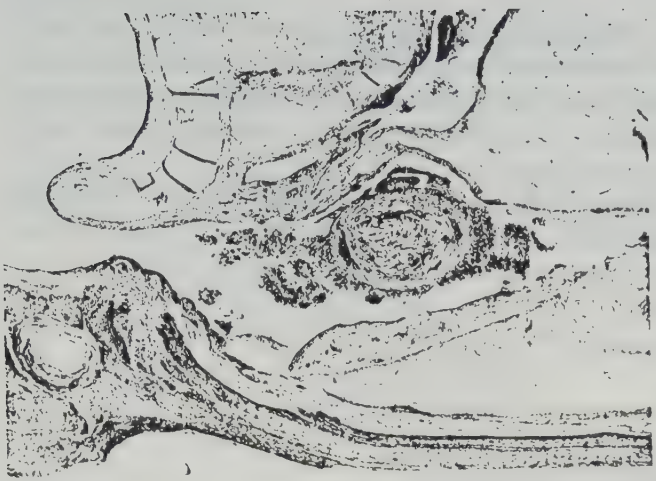

Abb. 5 (Nr. 7 re, HE, 30-fach)

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

e) Versuchsdauer: 12 Wochen
   Anzahl der Ohren: 3 (12 re, 19 li, 21 re)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist in zwei Fällen gering verdickt, in einem Fall (21 re) weitgehend reizlos. Eine mäßige Zapfenbildung des Epithels ist bei zwei Ohren (12 re, 19 li) zu beobachten. Eine Tendenz der Zapfen zur Einsenkung in die Submukosa ist nur mehr andeutungsweise vorhanden. Bei zwei Ohren (12 re, 19 li) ist die Submukosa noch gering verbreitert, jedoch nicht entzündlich infiltriert.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist bei allen Ohren gering verdickt, wobei sowohl Epithel als auch bindegewebige Schicht zur Verdickung beitragen. Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei zwei Präparaten reizlos, bei dem dritten (12 re) noch etwas verdickt.

Das Epithel im Recessus epitympanicus ist bei allen Tieren reizlos, die Submukosa in einem Fall (12 re) stellenweise etwas verdickt ohne Infiltrat. Die Reizsubstanz ist nicht mehr nachweisbar. Auch Exsudat oder Blutkoagel sind im Recessus nicht mehr sichtbar.
Im Cavum tympani sind Epithel und Submukosa in zwei Fällen noch geringgradig verdickt, in einem Fall (21 re) reizlos. Cholesteatome sind nirgends sichtbar.

Besondere Befunde: Keine.

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

f) Versuchsdauer: 16 Wochen
   Anzahl der Ohren: 4 (17 re, 26 re, 26 li, 37 li)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist bei allen Tieren reizlos. Eine mäßige Zapfenbildung ist in einem Fall (26 li) zu beobachten. Die Submukosa ist bei drei Ohren reizlos, bei einem Ohr (26 li) etwas verdickt, jedoch nicht entzündlich infiltriert.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist bei zwei Präparaten reizlos, bei den beiden anderen (17 re, 32 li) ist das Epithel in diesem Bereich ebenfalls reizlos, die Submukosa jedoch etwas verbreitert und aufgelockert. Die Pars tensa ist in einem Fall (26 li) geringgradig verdickt, in allen anderen Fällen reizlos.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist durchgehend reizlos und unauffällig, die Submukosa in zwei Fällen (17 re, 37 li) etwas verbreitert und aufgelockert. Der Recessus ist frei von Reizsubstanz, Exsudat und Blutkoageln.
Im Mittelohr sind Epithel und Submukosa in drei Fällen völlig reizlos. In einem Fall ist das Epithel etwas verdickt und die Submukosa ohne Infiltrat gering verbreitert. Bei einem Präparat ist ein Cholesteatom im äußeren Gehörgang zu sehen (s. bes. Befunde: 26 li).

Besondere Befunde:

26 li: Ein bananenförmig gekrümmtes Cholesteatom ragt polypenartig in das Lumen des äußeren Gehörganges (s. Abb. 6).

Abb. 6 (Nr. 26 li, HE, 30-fach)

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

a) Versuchsdauer: 2 Wochen
   Anzahl der Ohren: 3 (8 re, 11 li, 13 li)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist bei allen Präparaten äußerst stark verdickt. Es ist auf ein Vielfaches seiner normalen Schichtdicke angewachsen und senkt sich in Form von zahlreichen unregelmäßigen Zapfen in das darunter liegende Bindegewebe ein. Auch die Submukosa ist bei zwei Ohren stark verbreitert, aufgelockert und sehr gefäßreich. Bei einem Ohr (8 re) sind diese Veränderungen weniger deutlich ausgeprägt. Eine entzündliche Infiltration ist in keinem Fall zu beobachten.

Die Pars flaccida des Trommelfelles ist in einem Fall (8 re) nicht zu beurteilen. Bei den beiden anderen Ohren ist sie aufgrund einer Dickenzunahme und Auflockerung des Bindegewebes erheblich verbreitert, aber nicht entzündlich infiltriert. Ebenso ist die Pars tensa in zwei Fällen deutlich verbreitert, in einem Fall (11 li) schnittbedingt nicht zu beurteilen.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist bei allen Ohren deutlich verbreitert. Auch die Submukosa ist aufgelockert und zu enormer Breite angewachsen sowie in einem Fall (8 re) entzündlich infiltriert. Bei einem Ohr (8 re) ist fast der gesamte Recessus von einer massiven abscedierenden Entzündung erfüllt. Die auskleidende Schleimhaut ist über weite Strecken zerstört. Bei dem zweiten Ohr (13 li) ist im Recessus nur eine geringe Menge entzündlichen Exsudates zu sehen. Bei dem dritten Ohr (11 li) befindet sich neben einigen Blutkoageln auch ein kleines Granulom mit zentralen Knochensplittern im Recessus.
Das Epithel im Mittelohr ist bei allen Tieren stark verdickt, stellenweise bis zu einer fast kubischen Zellage. Die Submukosa ist erheblich verbreitert, aufgelockert und sehr gefäßreich sowie bei einem Tier (8 re) zusätzlich entzündlich infiltriert.
Bei einem Präparat (11 li) sind im äußeren Gehörgang zwei kleine Cholesteatome nachweisbar.

Besondere Befunde:

8 re: Der Eingang zum Recessus epitympanicus ist durch einen großen Pfropf aus Muskel- und Fettgewebe, der eingelegten Knorpelscheibe sowie einsprossendem Granulationsgewebe verschlossen. Das Lumen des Recessus ist durch eine abscedierende Entzündung völlig ausgefüllt.

11 li: 1. Zwei kleine Cholesteatome im äußeren Gehörgang.

11 li: 2. Im Recessus epitympanicus sind die Gefäße der Submukosa ungewöhnlich stark verbreitert. Stellenweise ist der Austritt von Erythrocyten in das Lumen des Recessus sichtbar. Im Recessus hat sich ein Blutkoagulum gebildet. (s. Abb. 7)

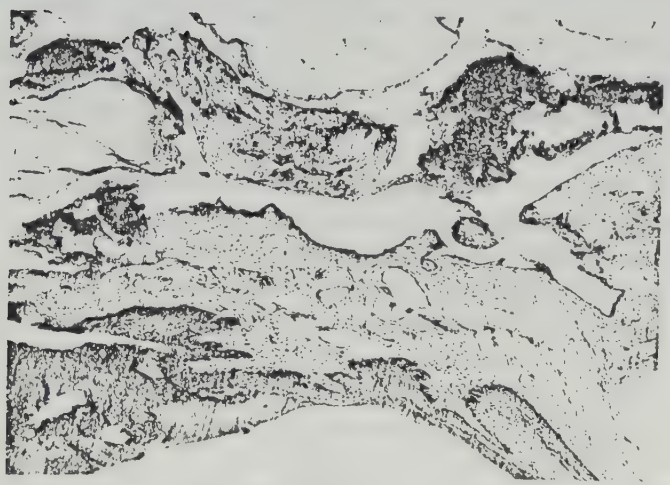

Abb. 7 (Nr. 11 li, HE, 50-fach)

13 li: Im Recessus epitympanicus ist fast reizlose Schleimhaut neben stark verdickter Schleimhaut zu sehen. Der Übergang ist abrupt und schroff. An einer Stelle hat sich ein kleiner Schleimhaut-Polyp gebildet.

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

b) Versuchsdauer: 4 Wochen
Anzahl der Ohren: 4 (6 re, 20 re, 31 re, 839 li)

Im äußeren Gehörgang ist das Plattenepithel bei zwei Ohren (6 re, 839 li) extrem stark verdickt. Das Epithel dringt in erheblichem Ausmaß zapfen- und fingerförmig in das darunter liegende Bindegewebe ein. Bei den beiden anderen Ohren sind Verdickung und Zapfenbildung deutlich weniger intensiv. Die Submukosa ist in drei Fällen gering, in einem Fall (6 re) stark verbreitert. Eine entzündliche Infiltration der Submukosa tritt bei keinem Ohr auf.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist in einem Fall (6 re) nicht zu beurteilen, in einem Fall (31 re) nur wenig verbreitert. Bei den beiden anderen Ohren ist sie sehr stark verbreitert und zwar bei einem Ohr (839 li) hauptsächlich aufgrund der starken Proliferation des außen anliegenden Plattenepithels, während bei dem anderen Ohr (20 re) die verbreiterte Pars flaccida des Trommelfelles mit den eingebrachten Muskelstückchen, Granulationsgewebe und eingeschlossenen b.z.w. außen anliegenden Blutkoageln zu einem großen Konglomerat verschmolzen ist, das den Eingang in den Recessus epitympanicus verschließt. Die Pars tensa ist bei einem Ohr (20 re) weitgehend reizlos, bei den drei anderen Ohren geringgradig verdickt.
Im Recessus epitympanicus ist das Epithel bei zwei Tieren gering, bei den beiden anderen (6 re, 839 li) stark verdickt. Die Submukosa ist ebenfalls bei zwei Tieren geringgradig und bei den beiden anderen stark verbreitert und aufgelockert, in einem Fall (839 li) auch entzündlich infiltriert. Im Lumen des Recessus epitympanicus sind bei zwei Ohren (20 re, 31 re) einige kleine Blutkoagel zu sehen. In einem Fall (6 re) hat sich entzündliches Exsudat im Recessus angesammelt. Bei dem vierten Ohr (839 li) ist es zu einer abscedierenden Entzündung im Recessus gekommen.

Das Epithel im Cavum tympani ist bei zwei Ohren (6 re, 839 li) deutlich, bei den beiden anderen nur wenig verdickt. Die Submukosa ist bei drei Präparaten gering, bei einem (839 li) stark verbreitert, aber nicht entzündlich infiltriert.
Im äußeren Gehörgang sind bei zwei Ohren ein (839 li) b.z.w. drei (6 re) Cholesteatome entstanden.

Besondere Befunde:

6 re: 1. Drei kleine Cholesteatome im äußeren Gehörgang.
2. Im Recessus epitympanicus hat sich die Schleimhaut an der lateralen Atticwand und der Pars flaccida polypenartig ausgestülpt (s. Abb. 8).

Abb. 8 (Nr. 6 re, HE, 50-fach)

20 re: Die bindegewebige Schicht der Pars flaccida des Trommelfelles ist erheblich verbreitert und mit den Muskelstückchen, dem Granulationsgewebe und einigen Blutkoageln zu einem Konglomerat verschmolzen, das den Eingang in den Recessus epitympanicus verschließt (s. Abb. 9).

Abb. 9 (Nr. 20 re, HE, 30-fach)

839 li: 1. Ein kleines Cholesteatom im äußeren Gehörgang.
2. Der verschließende Muskelpfropf, der von einem entzündlichen Infiltrat durchsetzt ist, ist nach unten auf die Pars tensa des Trommelfelles gerutscht. Die Pars tensa ist in diesem Bereich ungewöhnlich stark verdickt. Das zarte innere Epithel ist zu einer mächtigen, mehrschichtigen Zellage angewachsen und die bindegewebige Schicht des Trommelfelles ist erheblich verbreitert. Mit Erythrocyten angeschoppte Gefäße zeugen von der Irritation des Trommelfelles.

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

c) Versuchsdauer: 6 Wochen
Anzahl der Ohren: 3 (14 li, 16 li, 18 re)

Das Plattenepithel des äußeren Gehörganges ist bei einem Ohr (18 re) sehr stark, bei den beiden anderen nur mehr gering verdickt. Die Tendenz zu Zapfenbildung und Einsenkung in die Submukosa ist bei allen drei Ohren noch deutlich vorhanden. Die Submukosa ist bei zwei Ohren etwas verbreitert und nicht infiltriert, bei einem Ohr (18 re) jedoch stark verdickt und massiv entzündlich infiltriert. Die Pars flaccida und die Pars tensa des Trommelfelles sind bei einem Ohr (18 re) durch eine abscedierende Entzündung zerstört. Bei einem Ohr (14 li) ist die gesamte laterale Atticwand sowie ein Teil der Pars flaccida des Trommelfelles durch einen Abszeß abgebaut, der sich in das Lumen des Recessus epitympanicus vorwölbt. Bei dem dritten Ohr (16 li) ist die Pars flaccida in ihrem bindegewebigen Anteil geringgradig verbreitert, während das bedeckende Epithel weitgehend reizlos erscheint. Die Pars tensa ist bei diesem Ohr ebenfalls reizlos, während sie bei dem anderen Ohr (14 li) etwas verdickt ist.
Im Recessus epitympanicus sind Epithel und Submukosa in einem Fall (16 li) gering und in einem Fall (14 li) stark verdickt, jedoch nicht entzündlich infiltriert. In einem Fall (18 re) ist die Schleimhaut im Recessus teils stark verdickt, teils kaum zu beurteilen, da der gesamte Recessus von einem Abszeß ausgefüllt ist, in dem noch Reste der eingebrachten Muskulatur, der abdeckenden Knorpelscheibe sowie eines erheblich arrodierten Gehörknöchelchens zu erkennen sind. Dieser Abszeß bricht vom äußeren Gehörgang her durch die laterale Atticwand in den Recessus epitympanicus ein, wobei die laterale Atticwand bereits weitgehend, das Trommelfell vollständig eingeschmolzen und zerstört ist. Bei den beiden anderen Ohren (14 li, 16 li) ist die

Reizsubstanz im Recessus nicht mehr zu erkennen. Auch Exsudat, Blutkoagel oder sonstige pathologische Veränderungen lassen sich nicht nachweisen.
Bei zwei Ohren (14 li, 16 li) ist das Epithel im Mittelohr deutlich verdickt und die Submukosa etwas verbreitert ohne entzündliches Infiltrat. Zusätzlich zu der bereits erwähnten abscedierenden Entzündung im Recessus epitympanicus ist es in einem Fall (18 re) im Mittelohr zu einer sehr starken Verdickung des Epithels und einer enormen Verbreiterung der Submukosa mit massiver entzündlicher Infiltration gekommen.
Im äußeren Gehörgang hat sich bei einem Tier (16 li) ein kleines Cholesteatom gebildet.

Besondere Befunde:

16 li: 1. Ein kleines Cholesteatom im äußeren Gehörgang.
2. Kleine cholesteatomartige Hohlräume im äußeren Gehörgang platzen offenbar auf und entleeren ihren Inhalt in den Gehörgang (s. Abb. 10).

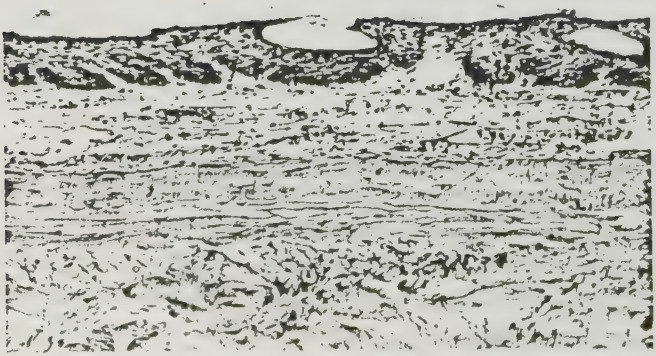

Abb. 10 (Nr. 16 li, HE, 125-fach)

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

d) Versuchsdauer: 8 Wochen
Anzahl der Ohren: 4 (5 re, 9 re, 9 li, 27 li)

Das Plattenepithel im äußeren Gehörgang ist bei einem Ohr (5 re) gering und bei zwei Ohren (9 re, 9 li) stark verdickt. Die Submukosa dieser Ohren ist erheblich verbreitert, aufgelockert, gefäßreich und in zwei Fällen (5 re, 9 re) auch stellenweise mäßig entzündlich infiltriert. Die Neigung des Plattenepithels zu Zapfenbildung und Einsenkung in die Submukosa ist weniger stark ausgeprägt, aber doch deutlich zu sehen. Bei dem vierten Ohr (27 li) ist das Epithel im äußeren Gehörgang extrem verdickt. Es ist in solchem Ausmaß zapfen- und fingerförmig in das darunter liegende Bindegewebe vorgedrungen, daß die Submukosa über weite Strecken kaum noch zu erkennen ist.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist bei einem Ohr zerstört (s. bes. Befunde: 27 li). Bei zwei Ohren ist sie etwas verdickt, sowohl aufgrund der Proliferation des Epithels zu beiden Seiten als auch aufgrund einer Verbreiterung und Auflockerung der bindegewebigen Schicht. Bei einem Ohr ist die Pars flaccida enorm verdickt und mit den eingebrachten Muskelstückchen, der abdeckenden Knorpelscheibe und einsprossendem Granulationsgewebe zu einem großen Klumpen verschmolzen, der den Recessus verschließt (s. bes. Befunde: 9 re). Ebenso wie die Pars flaccida ist die Pars tensa bei einem Ohr (27 li) zerstört, bei einem Ohr (9 li) ist sie etwas verdickt, während bei den beiden anderen Ohren keinerlei pathologische Befunde an diesem Trommelfellabschnitt zu erheben sind.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist in einem Fall (9 re) geringgradig, in den anderen Fällen stark verdickt. Die Submukosa ist bei drei Präparaten erheblich verbreitert, aufgelockert und gefäßreich und in einem Fall (27 li) auch entzündlich infiltriert. Bei einem Tier (9 li) ist

die Submukosa nur wenig verbreitert. Im Recessus epitympanicus hat sich in einem Fall (9 li) ein kleines Cholesterin-Granulom gebildet. Bei einem Ohr (5 re) sind zwei kleine Granulome um zentrale Knochensplitter herum entstanden. Bei dem dritten Ohr (9 re) ist das Lumen des Recessus völlig frei von pathologischen Veränderungen. Bei einem Ohr ist fast der gesamte Recessus mit eingedrungenen epithelialen Massen und Cholesteatomen ausgefüllt (s. bes. Befunde: 27 li).
Das Epithel im Cavum tympani ist bei allen Ohren deutlich verdickt, in einem Fall (5 re) zu einer kubischen bis hochprismatischen Zellage angewachsen. Auch die Submukosa ist bei zwei Ohren (5 re, 27 li) stark und bei zweien geringgradig verbreitert und in einem Fall (5 re) entzündlich infiltriert.
In dieser Versuchsgruppe haben sich zahlreiche Cholesteatome gebildet. Bei einem Ohr (9 li) sind zwei große und ein kleines Cholesteatom im äußeren Gehörgang entstanden. In einem Fall (9 re) findet sich ein kleines Cholesteatom in der Pars flaccida des Trommelfelles. Bei einem Ohr (27 li) befindet sich ein großes Cholesteatom im äußeren Gehörgang, drei große Cholesteatome sind in den Recessus epitympanicus eingedrungen und drei große und vier kleine Cholesteatome sind bis in das Cavum tympani gelangt.

Besondere Befunde:

9 re: Die Pars flaccida ist sehr stark verbreitert, wobei sowohl das Epithel etwas proliferiert als auch die bindegewebige Schicht aufgelockert, gefäßreich und erheblich verbreitert ist. Die Submukosa im Recessus epitympanicus ist im angrenzenden Bereich ebenfalls aufgelockert, verbreitert und gefäßreich. In diesem lockeren Bindegewebe liegen die eingebrachten Muskelstückchen, die verschließende Knorpelscheibe sowie einsprossendes Granulationsgewebe.

Alles ist zu einem großen, beidseits epithelial überzogenen Pfropf verwachsen, der den Eingang zum Recessus verschließt. Von der Pars flaccida her hat sich ein kleines Cholesteatom in diese Gewebsmasse eingesenkt (s. Abb. 11).

Abb. 11 (Nr. 9 re, HE, 30-fach)

9 li: 1. Zwei große und ein kleines Cholesteatom im äußeren Gehörgang (s. Abb. 12; ein Cholesteatom ist zum Teil sichtbar).
2. Im Recessus hat sich ein kleines Cholesterin-Granulom gebildet (s. Abb. 12).

Abb. 12 (Nr. 9 li, HE, 30-fach)

27 li: 1. Ein großes Cholesteatom im äußeren Gehörgang.
2. Vom äußeren Gehörgang her ist eine große epitheliale Masse mit begleitendem Bindegewebe in den Recessus epitympanicus und weiter in das Cavum tympani vorgedrungen. Die laterale Atticwand ist teilweise abgebaut. Nahezu der ganze Recessus ist von dem eingedrungenen Gewebe ausgefüllt. Insgesamt 10 Cholesteatome sind in der Gewebsmasse zu erkennen, davon drei im Bereich des Recessus und sieben im Cavum tympani. Das Trommelfell wurde durch die eindringenden Cholesteatome in das Mittelohr verdrängt. Dies erklärt die scharfe, bogige Begrenzung der Gewebsmasse im Mittelohr. Der ehemals den Recessus verschliessende Pfropf aus Muskulatur und Granulationsgewebe wurde zum Teil ebenfalls weit in das Mittelohr vorgeschoben (s. Abb. 13 und 14).

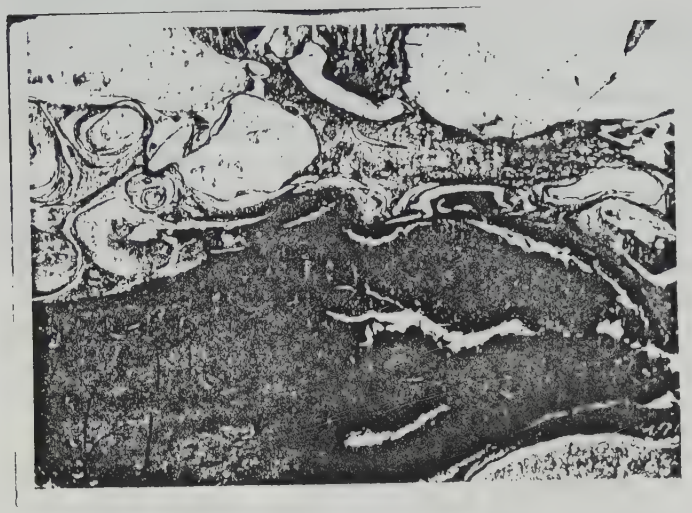

Abb. 13 (Nr. 27 li, HE, 15,6-fach)

Abb. 14 (Nr. 27 li, HE, 30-fach; Ausschnitt aus Abb. 13)

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

e) Versuchsdauer: 12 Wochen
Anzahl der Ohren: 3 (24 re, 29 re, 33 li)

Im äußeren Gehörgang ist das Plattenepithel bei einem Ohr (29 re) stellenweise noch stark verdickt, bei einem (33 li) wenig verdickt und bei dem dritten (24 re) nahezu reizlos. Eine abnorme Einsenkung des Epithels in die Submukosa in Form von Zapfen ist nur mehr bei einem Präparat (29 re) zu beobachten. Die Submukosa ist bei allen Ohren noch gering verbreitert, in einem Fall (24 re) stellenweise etwas entzündlich infiltriert.
Die Pars flaccida des Trommelfelles ist in einem Fall (33 li) nicht zu beurteilen, in zwei Fällen etwas verbreitert, wobei sowohl das äußere Epithel als auch die bindegewebige Schicht verdickt sind. Im Bereich der Pars tensa ist das Trommelfell bei allen Ohren reizlos.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist bei zwei Ohren gering, bei einem (29 re) stark verdickt. Auch die Submukosa ist in zwei Fällen geringgradig, in einem (29 re) erheblich verbreitert und aufgelockert und bei einem Tier (29 re) stellenweise gering entzündlich infiltriert. Im Lumen des Recessus epitympanicus sind bei zwei Ohren außer kleinen Erythrocyten-Ansammlungen keine pathologischen Abweichungen zu erkennen. Die Reizsubstanz ist nicht mehr nachweisbar. Bei einem Ohr (24 re) ist der Verschluß des Recessus noch gut erhalten. Am Boden des Recessus hat sich über dem verschließenden Gewebspfropf ein Blutkoagulum gebildet.
Das Epithel im Mittelohr ist bei zwei Ohren geringgradig, bei einem Ohr (29 re) stärker verdickt. Bei zwei Ohren ist die Submukosa etwas verbreitert, bei einem (33 li) völlig reizlos. Entzündliche Infiltrate haben sich in keinem Fall angesammelt.
Cholesteatome treten bei keinem Tier dieser Gruppe auf.

Besondere Befunde:

24 re: Reste der eingebrachten Muskelstücke sowie ein miteingebrachtes, großes Stück Fettgewebe sind etwas nach unten auf die Pars tensa des Trommelfelles gerutscht, die in diesem Bereich gering verdickt, ansonsten völlig reizlos ist. Dieser Gewebspfropf ist beidseits epithelial überzogen. Über dem Verschluß hat sich am Boden des Recessus ein Blutkoagulum gebildet (s. Abb. 15).

Abb. 15 (Nr. 24 re, HE, 30-fach)

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

f) Versuchsdauer: 16 Wochen
Anzahl der Ohren: 4 (22 li, 36 re, 37 re, 38 re)

Im äußeren Gehörgang ist das Plattenepithel bei zwei Ohren reizlos, bei einem Ohr (36 re) gering und bei einem Ohr (22 li) stark verdickt. Bei zwei Präparaten (22 li, 36 re) ist noch deutlich die Ausbildung von Zapfen und deren Einsenkung in die Submukosa zu erkennen. Die Submukosa ist bei zwei Ohren (37 re, 38 re) reizlos, bei den beiden anderen etwas verbreitert ohne Zeichen einer entzündlichen Infiltration.
Das Trommelfell ist im Bereich der Pars flaccida in einem Fall (36 re) reizlos, in drei Fällen gering verdickt, wobei in einem Fall der Gefäßreichtum und die Anschoppung der Gefäße mit Erythrocyten auffällt (s. bes. Befunde: 37 re). Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei zwei Ohren (36 re, 37 re) reizlos, bei zwei Ohren etwas verdickt.
Das Epithel im Recessus epitympanicus ist bei drei Ohren reizlos, in einem Fall (22 li) gering verdickt. Die Submukosa ist in zwei Fällen (22 li, 38 re) noch gering verbreitert, jedoch nicht entzündlich infiltriert und in zwei Fällen völlig reizlos. Im Recessus epitympanicus sind bei allen Tieren noch kleine Blutkoagel sichtbar, während die verschließenden Muskelstückchen nur mehr in zwei Fällen nachweisbar sind (s. bes. Befunde: 22 li, 37 re).
Im Cavum tympani ist das Epithel bei einem Tier reizlos (37 re), bei zweien (36 re, 38 re) geringgradig und bei einem (22 li) noch deutlich verdickt. Die Submukosa ist in zwei Fällen reizlos, in den beiden anderen Fällen (22 li, 36 re) noch etwas verbreitert, aber in keinem Fall entzündlich infiltriert.
Cholesteatome treten bei keinem der Tiere dieser Versuchsgruppe auf.

Besondere Befunde:

22 li: Der Recessus epitympanicus ist durch einen großen Pfropf aus Muskel- und Fettgewebe verschlossen, der der Pars flaccida und zum Teil der Pars tensa des Trommelfelles aufsitzt. Der verschließende Pfropf ist epithelial überzogen. Im Recessus befindet sich über dem Verschluß ein kleines Blutkoagulum.

37 re: Ein Konglomerat aus Muskelresten, Fettgewebe, abdeckender Knorpelscheibe und Granulationsgewebe verschließt den Recessus epitympanicus. Das Trommelfell ist im Kontaktbereich deutlich verdickt, die bindegewebige Schicht stark verbreitert und sehr gefäßreich. Im Recessus ist über dem Verschluß ein kleines Blutkoagulum zu sehen.

VIII. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Versuchsgruppe A Reizmittel: Marbagelan

Tabelle 2 (Ergebnisse der Versuchsgruppe A)

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Anzahl der Ohren n	n=3	n=4	n=3	n=4	n=3	n=4
Äußerer Gehörgang						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	1	4
gering verdickt	0	0	0	2	2	0
stark verdickt	3	4	3	2	0	0
Zapfenbildung	3	4	3	2	2	1
Submukosa						
reizlos	0	0	0	0	1	3
gering verbreitert	0	1	1	2	2	1
stark verbreitert	3	3	2	2	0	0
entz. infiltriert	3	4	1	1	0	0
Trommelfell						
Pars flaccida						
reizlos	0	0	0	0	0	2
verdickt	3	3	1	2	3	2
entz. infiltriert	2	2	1	0	0	0
nicht zu beurteilen	0	1	1	2	0	0
zerstört	0	0	1	0	0	0
Pars tensa						
reizlos	0	0	0	0	2	3
verdickt	3	4	2	4	1	1
entz. infiltriert	1	0	1	0	0	0
zerstört	0	0	1	0	0	0

Tabelle 2

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Anzahl der Ohren n	n=3	n=4	n=3	n=4	n=3	n=4
Recessus epitympanicus						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	3	4
gering verdickt	0	0	0	2	0	0
stark verdickt	3	4	3	2	0	0
Submukosa						
reizlos	0	0	0	0	2	2
gering verbreitert	2	2	2	2	2	1
stark verbreitert	3	4	3	2	0	0
entz. infiltriert	2	2	2	1	0	0
Mittelohr						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	1	3
gering verdickt	0	0	1	3	2	1
stark verdickt	3	4	2	1	0	0
Submukosa						
reizlos	0	0	0	1	1	3
gering verbreitert	2	2	2	2	2	1
stark verbreitert	1	2	1	1	0	0
entz. infiltriert	1	3	1	0	0	0
Cholesteatome						
Äußerer Gehörgang	0	3	2	2	0	1
Recessus epitympanicus	0	1	0	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	0
Cholesteatom-Gesamtzahl						
Äußerer Gehörgang	0	12	11	4	0	1
Recessus epitympanicus	0	2	0	0	0	0
Mittelohr	0	0	0	0	0	0

Die Epidermis des äußeren Gehörganges ist durch den experimentellen Eingriff erheblich irritiert. Das Plattenepithel ist verdickt und senkt sich in Form von Zapfen tief in die Submukosa ein. Diese Reaktion des Epithels ist in dem Zeitraum bis 6 Wochen nach der Operation äußerst heftig. Erst ab der achten Woche werden die Veränderungen im äußeren Gehörgang schwächer. Nach 12 Wochen ist erstmals bei einem Ohr das Plattenepithel wieder reizlos. Nach 16 Wochen hat sich das Epithel bei allen Tieren wieder völlig normalisiert, abgesehen von einer noch gering ausgeprägten Zapfenbildung in einem Fall.
Die Reaktion des Submukosa im äußeren Gehörgang nimmt zeitlich einen ähnlichen Verlauf. Starke Verbreiterungen der Submukosa im Sinne einer Otitis externa, teilweise mit entzündlichen Infiltraten, treten bis zur achten Woche auf. Nach 12 und erst recht nach 16 Wochen ist die Submukosa wieder reizlos oder höchstens noch gering verdickt. Entzündliche Infiltrate sind nach der achten Woche nicht mehr vorhanden.

Auch das Trommelfell ist deutlich verändert. Die Pars flaccida ist über den gesamten Beobachtungszeitraum zum Teil sehr stark verdickt. Erst nach 16 Wochen ist sie in zwei Fällen nicht mehr pathologisch verändert. Entzündliche Infiltrate sind bis zu sechs Wochen nach dem Eingriff zu beobachten.
Die Pars tensa des Trommelfelles verhält sich ähnlich. Insgesamt sind die Veränderungen jedoch weniger stark ausgeprägt. Bereits nach 12 Wochen ist die Pars tensa bei zwei Tieren reizlos. Entzündliche Infiltrate sind in diesem Trommelfellabschnitt sehr selten. Nach sechs Wochen treten sie überhaupt nicht mehr auf.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß der experimentelle Verschluß des Recessus epitympanicus durch Marbagelanstückchen in manchen Fällen nicht allzu lange Bestand

hatte. So ist bei zwei Tieren schon nach zwei Wochen kein Marbagelan mehr zu sehen. Die nach einem Zeitraum von zwei Wochen noch vorhandenen Marbagelanstückchen werden von Granulationsgewebe durchwachsen, dabei langsam resorbiert und von Epithel auf beiden Seiten vollständig überzogen. Durch die Epithelbedeckung und die bindegewebige Durchwachsung werden die Marbagelanstückchen vorübergehend fixiert und stabilisiert.
Marbagelan ist letztmals sechs Wochen nach der Applikation im Mittelohr nachweisbar, bis zur achten Woche ist die Resorption des Gelatineschwammes in allen Präparaten abgeschlossen. Granulationsgewebe b.z.w. daraus entstandenes Narbengewebe ist dagegen noch nach acht Wochen und als kleine narbige Auflagerung an der Innenseite der Pars flaccida sogar noch nach 12 Wochen zu erkennen. Ein vollständiger Verschluß des Recessus epitympanicus ließ sich in keinem Fall über einen längeren Zeitraum als sechs Wochen aufrechterhalten.

Der vorübergehende Verschluß des Recessus epitympanicus bewirkte erhebliche Veränderungen. Das Epithel im Recessus beantwortete den ausgeübten Reiz mit einer deutlichen Verdickung, teilweise bis zu einer fast kubischen Zellage. Eine Metaplasie zu verhornendem Plattenepithel oder eine Entwicklung zu mehrschichtigem Epithel erfolgte jedoch in keinem Fall. Bei einem Tier ist die Schleimhaut nach sechs Wochen polypenartig ausgestülpt. In den ersten sechs Wochen nach dem Eingriff ist die Verdickung des Epithels sehr stark ausgeprägt und zeigt kaum Schwankungen. In der achten Woche beginnt das Epithel sich zu normaler Schichtdicke zurückzubilden und nach 12 Wochen ist es bei allen Tieren wieder reizlos.
Die Reaktion der Submukosa verläuft ähnlich. Bis zur sechsten Woche ist die Submukosa erheblich verbreitert, aufgelockert und sehr gefäßreich. Die Gefäße sind größtenteils prall mit Erythrocyten gefüllt. In einigen Fällen treten

die Erythrocyten im Sinne einer hämorrhagischen Entzündung sogar in die Submukosa und weiter in das Lumen des Recessus epitympanicus aus (s. Abb.7). Bei manchen Tieren sind auch kleine Rundzellinfiltrate in der Submukosa bis zur achten Woche nachweisbar. Ab der achten Woche wird die entzündliche Reaktion schwächer. Nach 12 Wochen ist die Submukosa bei zwei Tieren wieder völlig reizlos, bleibt jedoch in zwei Fällen noch nach 16 Wochen geringfügig verbreitert.

Im Lumen des Recessus epitympanicus hat sich infolge der hämorrhagischen Entzündung teilweise reichlich Exsudat angesammelt. Es besteht größtenteils aus Erythrocyten und ist zu Blutkoageln geronnen. Analog zu den bereits beschriebenen Veränderungen der Schleimhaut kommt auch die Exsudation nach der achten Woche zum Stillstand. Nach 12 b.z.w. 16 Wochen ist das Lumen des Recessus epitympanicus wieder frei abgesehen von einigen kleinen, frischen Erythrocyten-Ansammlungen, die bei allen Tieren auftreten und offensichtlich von Blutungen herrühren, die die Tiere beim Töten erlitten.

Bei einem Tier hat sich nach acht Wochen ein typisches Cholesterin-Granulom gebildet (s. Abb.5). Ferner finden sich in einigen Fällen im Recessus auch kleine Granulome, die in ihrem Zentrum teilweise resorbierte Knochensplitter enthalten. Diese Knochensplitter waren offenbar bei der Entfernung des Ambosses abgesprengt worden.

Bei einigen Tieren kam es bei der Operation leider auch zu Infektionen, die zu massiven abscedierenden Entzündungen im Recessus epitympanicus und im gesamten Mittelohrraum mit teilweise erheblicher Knochenarrosion führten.

Wider Erwarten sind die Veränderungen im Recessus epitympanicus bei den Tieren, deren Marbagelanverschluß noch vollständig ist und den Tieren, bei denen der Verschluß bereits verlorengegangen ist, bei gleicher Versuchsdauer nahezu identisch. Verdickung des Epithels, Verbreiterung der Submukosa und entzündliche Exsudation treten mit und

ohne Verschluß in fast gleicher Intensität auf.
Die Veränderungen im übrigen Mittelohr sind denen im Recessus epitympanicus ähnlich, wenn auch etwas abgeschwächt. Das Epithel ist ebenfalls stark verdickt. Die Rückbildung des Epithels zu normaler Dicke beginnt dagegen etwas früher, nämlich schon in der sechsten Woche. Erstmals nach 12 Wochen ist das Epithel bei einem Tier völlig reizlos, aber noch nach 16 Wochen ist es in einem Fall geringfügig verdickt.
Die Verbreiterung der Submukosa ist weniger deutlich als im Recessus epitympanicus. In einigen Fällen treten kleine Rundzellinfiltrate bis zur sechsten Woche auf. In der achten Woche wird die Reaktion der Submukosa schwächer. In einem Fall ist sie zu diesem Zeitpunkt bereits reizlos. Entsprechend dem Verhalten des Epithels bleibt auch die Submukosa in einem Fall bis zur 16. Woche geringfügig verbreitert. Eine hämorrhagische Entzündung mit massiver Anschoppung der Gefäße und Blutaustritt in das Lumen des Mittelohres tritt nicht auf. Die beschriebenen Veränderungen entsprechen einer schwachen Otitis media. In einem Fall ist nach vier Wochen ein kleines Cholesterin-Granulom im Mittelohr direkt hinter dem Trommelfell entstanden.

Infolge der excessiven Zapfenbildung des Plattenepithels haben sich im äußeren Gehörgang zahlreiche Cholesteatome gebildet, von denen die ersten vier Wochen nach Versuchsbeginn auftreten. Bemerkenswert erscheint die zeitliche Verteilung des Auftretens dieser Cholesteatome. Von insgesamt 28 Gehörgangs-Cholesteatomen fallen 27 in den Zeitraum bis zur achten Woche und nur ein einziges Cholesteatom ist nach dieser Zeit, nämlich in der 16. Woche zu beobachten. Mit zunehmender Versuchsdauer nehmen die Cholesteatome erwartungsgemäß an Größe zu, jedoch sind häufig bei einem Tier größere neben kleinen Cholesteatomen zu sehen.
Im Recessus epitympanicus sind nur bei einem einzigen von

21 Versuchstieren Cholesteatome zu beobachten. Bei diesem Tier sind nach vierwöchiger Versuchsdauer ein großes und ein kleines Cholesteatom in den Recessus epitympanicus eingedrungen. Die laterale Atticwand ist teilweise zerstört. Die Cholesteatome und begleitendes Bindegewebe füllen den Recessus epitympanicus nahezu vollständig aus. Im übrigen Mittelohrraum ist in keinem einzigen Fall ein Cholesteatom zu sehen.

2. Versuchsgruppe B Reizmittel: Autologer Muskel

Tabelle 3 (Ergebnisse der Versuchsgruppe B)

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Anzahl der Ohren n	n=3	n=4	n=3	n=4	n=3	n=4
<u>Äußerer Gehörgang</u>						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	1	2
gering verdickt	0	2	2	1	1	1
stark verdickt	3	2	1	3	1	1
Zapfenbildung	3	4	3	4	1	2
Submukosa						
reizlos	0	0	0	0	0	2
gering verbreitert	1	3	2	1	3	2
stark verbreitert	2	1	1	3	0	0
entz. infiltriert	0	0	1	2	1	0
<u>Trommelfell</u>						
Pars flaccida						
reizlos	0	0	0	0	0	1
verdickt	2	3	1	3	2	3
entz. infiltriert	0	0	2	0	0	0
nicht zu beurteilen	1	1	0	0	1	0
zerstört	0	0	2	1	0	0

Tabelle 3

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Anzahl der Ohren n	n=3	n=4	n=3	n=4	n=3	n=4
Trommelfell						
Pars tensa						
reizlos	0	1	1	2	3	2
verdickt	2	3	1	1	0	2
entz. infiltriert	0	0	1	0	0	0
nicht zu beurteilen	1	0	0	0	0	0
zerstört	0	0	1	1	0	0
Recessus epitympanicus						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	0	3
gering verdickt	0	2	1	1	2	1
stark verdickt	3	2	2	3	1	0
Submukosa						
reizlos	0	0	0	0	0	2
gering verbreitert	0	2	1	1	2	2
stark verbreitert	3	2	2	3	1	0
entz. infiltriert	1	1	1	1	1	0
Mittelohr						
Epithel						
reizlos	0	0	0	0	0	1
gering verdickt	0	2	0	0	2	2
stark verdickt	3	2	3	4	1	1
Submukosa						
reizlos	0	0	0	0	1	2
gering verbreitert	0	3	2	2	2	2
stark verbreitert	3	1	1	2	0	0
entz. infiltriert	1	0	1	1	0	0

Tabelle 3

Verweildauer in Wochen	2	4	6	8	12	16
Anzahl der Ohren n	n=3	n=4	n=3	n=4	n=3	n=4
Cholesteatome						
Äußerer Gehörgang	1	2	1	2	0	0
Recessus epitympanicus	0	0	0	2	0	0
Mittelohr	0	0	0	1	0	0
Cholesteatom-Gesamtzahl						
Äußerer Gehörgang	2	4	1	4	0	0
Recessus epitympanicus	0	0	0	4	0	0
Mittelohr	0	0	0	7	0	0

Die Befunde im äußeren Gehörgang entsprechen weitgehend denen bei der Versuchsgruppe A. Das Plattenepithel ist stark verdickt, bildet Zapfen und senkt sich tief in die Submukosa ein. Der zeitliche Verlauf dieser Reaktion des Epithels ist geringfügig anders als bei der Versuchsgruppe A. So werden die Veränderungen bereits nach vier Wochen in zwei Fällen schwächer. Die Rückbildung des Epithels zu normaler Schichtdicke setzt also etwas früher ein, verläuft jedoch insgesamt langsamer, so daß auch nach 12 und 16 Wochen in einigen Fällen das Epithel noch deutlich verdickt erscheint und eine verstärkte Zapfenbildung erkennbar bleibt.
Die Reizantwort der Submukosa besteht in einer starken Verbreiterung und Aufquellung im Sinne einer Otitis externa mit vereinzelten Rundzellinfiltraten bis zur 12. Woche. Erst in der 12. Woche wird die Reizantwort schwächer, doch auch nach 16 Wochen ist die Submukosa in zwei Fällen noch etwas verbreitert. Außer diesen geringen Abweichungen im zeitlichen Ablauf lassen sich keine bemerkenswerten Unterschiede zur Versuchsgruppe A feststellen.

Die Veränderungen an der Pars flaccida des Trommelfelles

stimmen ebenfalls mit denen der Versuchsgruppe A überein. Die Pars flaccida erscheint erheblich verdickt, wobei zu dieser Verdickung meist die Proliferation der Epithelschichten zu beiden Seiten der Pars flaccida und die entzündliche Verbreiterung der bindegewebigen Zwischenschicht gemeinsam beitragen. Ein rundzelliges Infiltrat ist in zwei Fällen nach sechs Wochen zu beobachten. Erst nach 16 Wochen ist die Pars flaccida in einem Fall wieder reizlos.

Die Reaktion der Pars tensa des Trommelfelles ist demgegenüber etwas schwächer. Es kommt meist zu einer nur geringen Verbreiterung des Trommelfelles in diesem Bereich und schon nach vier Wochen ist die Pars tensa in einem Fall wieder reizlos. In zwei Fällen bleibt sie allerdings bis zur 16. Woche gering verdickt. Ein entzündliches Infiltrat tritt in einem Fall in der sechsten Woche auf.

Der Verschluß des Recessus epitympanicus durch Muskelstückchen bleibt entsprechend dem Verhalten der Marbagelanstückchen in manchen Fällen nicht von langer Dauer. Schon nach zwei Wochen ist in einigen Präparaten keine Muskulatur mehr nachweisbar. In den Fällen, in denen die eingebrachte Muskulatur nicht schon frühzeitig verloren geht, ruft sie eine geringe entzündliche Reaktion hervor, in deren Verlauf Granulationsgewebe gebildet wird. Die Durchwachsung mit diesem Granulationsgewebe und die bei der Versuchsgruppe A bereits beschriebene epitheliale Bedeckung des Pfropfes aus Muskulatur und Granulationsgewebe führen zu einer Stabilisierung des Verschlusses. Die Reizwirkung der autologen Muskulatur erscheint etwas schwächer als die des Marbagelans. Die Resorption läuft daher langsamer ab, so daß noch nach 16 Wochen Muskelfasern im Recessus epitympanicus nachzuweisen sind. In zwei Fällen ist der Verschluß aus Muskulatur und Granulationsgewebe bis zur 16. Woche weitgehend intakt geblieben.
Infolge der Reizwirkung zeigen sich im Recessus epitympanicus erhebliche Veränderungen. Das Epithel ist deutlich

verdickt, teilweise bis zu einer fast kubischen Zellage. Eine Metaplasie zu verhornendem Epithel oder eine Umwandlung in mehrschichtiges Epithel tritt jedoch in keinem Fall auf. Bei zwei Tieren kommt es nach zwei b.z.w. vier Wochen zu polypösen Ausstülpungen der Schleimhaut. Die starke Verdickung des Epithels schwächt sich bereits nach vier Wochen in einigen Fällen ab. Bis zur 12. Woche bleibt das Epithel teils stark, teils gering verdickt. Erst in der 16. Woche wird es in drei Fällen reizlos.
Die Reaktion der Submukosa erfolgt synchron. Eine erhebliche Verbreiterung und Auflockerung der Submukosa mit zahlreichen, zum Teil prall mit Erythrocyten gefüllten Gefäßen ist in den ersten Wochen zu beobachten. Schon nach vier Wochen werden diese entzündlichen Veränderungen insgesamt schwächer, bleiben jedoch entsprechend der Verdickung des Epithels bis zur 12. Woche teils schwach, teils auch noch stark ausgeprägt. Auch kleinzellige Infiltrate in der Submukosa treten bis zur 12. Woche auf. Erst nach 16 Wochen ist die Submukosa in zwei Fällen völlig reizlos.

Ein Austritt von Blut aus den erweiterten Gefäßen der Submukosa in das Lumen des Recessus epitympanicus im Sinne einer hämorrhagischen Entzündung findet nur bis zur vierten Woche in geringem Ausmaß statt. Dabei entstehen Blutkoagel im Lumen, die zum Teil bis zur 12. Woche nachzuweisen sind. Eine geringfügige entzündliche Exsudation ist ebenfalls bis etwa zur 12. Woche erkennbar.
Außer Exsudat und Blutkoageln befinden sich bei fast allen Tieren vereinzelte Ansammlungen frischer Erythrocyten im Lumen, die offenbar beim Töten der Tiere aufgetreten sind. In einigen Fällen gaben bei der Entfernung des Ambosses abgesprengte Knochensplitter Anlaß zur Bildung kleiner Granulome im Lumen.
Auch abscedierende Entzündungen im Recessus epitympanicus sowie im übrigen Mittelohr mit zum Teil massivem Knochenabbau kommen bei einigen wenigen Tieren vor. Bei einem

Tier hat sich nach acht Wochen ein kleines Cholesterin-Granulom im Recessus epitympanicus gebildet.
Im Vergleich zu der Versuchsgruppe A erscheinen alle Veränderungen im Recessus epitympanicus - Verdickung des Epithels, Verbreiterung der Submukosa und entzündliche Exsudation in das Lumen - etwas weniger intensiv, erstrekken sich jedoch über einen längeren Zeitraum.
Die überraschende Beobachtung bei der Versuchsgruppe A, daß die Veränderungen im Recessus epitympanicus nach gleich langen Versuchszeiten bei allen Tieren etwa gleich stark ausgeprägt sind, unabhängig davon, ob der Verschluß des Recessus noch intakt ist oder nicht, läßt sich auch bei der Versuchsgruppe B bestätigen. Allerdings gilt dieser Befund hier nur bis zu einer Versuchsdauer von sechs Wochen. In der Zeit danach bleiben die Reizwirkungen bei den Tieren mit noch vorhandenem Muskel-Verschluß weiter bestehen, wenn auch zum Teil nur in abgeschwächter Form, während bei den übrigen Tieren, deren Muskel-Verschluß bereits verloren gegangen ist, die entzündlichen Veränderungen langsam abnehmen bis schließlich keine pathologischen Abweichungen mehr nachweisbar sind.

Auch die Schleimhaut des Mittelohres reagiert auf den experimentell gesetzten Reiz. Das Epithel ist bis zur achten Woche in fast allen Fällen stark verdickt. Danach beginnt die Rückbildung des Epithels zu normaler Schichtdicke. Nach 16 Wochen ist das Epithel erstmals in einem Fall völlig reizlos, bei zwei Tieren jedoch noch gering und bei einem stark verdickt.
Die Submukosa ist bis zur achten Woche teils erheblich, teils nur geringgradig verbreitert. Ebenfalls bis zur achten Woche treten einige Rundzell-Infiltrate auf. In der 12. Woche ist die Submukosa in einem Fall reizlos. Noch nach 16 Wochen ist sie bei zwei Tieren etwas verdickt.
Im Vergleich zum Recessus epitympanicus sind die Veränderungen der Schleimhaut im übrigen Mittelohr etwas schwä-

cher. Der zeitliche Ablauf der entzündlichen Reaktion ist ähnlich. Zu einer Exsudation oder gar zu einer hämorrhagischen Entzündung mit Blutaustritt kommt es nicht. Es bleibt bei einer schwachen Otitis media.

Wie bei den Tieren der Versuchsgruppe A haben sich aufgrund der excessiven Zapfenbildung des Plattenepithels zahlreiche Cholesteatome gebildet. Bemerkenswerte Unterschiede zur Versuchsgruppe A sind hierbei nicht festzustellen. Auch die zeitliche Verteilung des Auftretens der Cholesteatome stimmt überein. Alle 11 entstandenen Cholesteatome fallen in den Zeitraum bis zur achten Woche. In den folgenden acht Wochen konnte kein einziges Cholesteatom mehr beobachtet werden.
Bei einem Tier ist nach acht Wochen ein kleines Cholesteatom von der Pars flaccida her in den Gewebspfropf aus Muskulatur und Granulationsgewebe vorgedrungen, der den Recessus epitympanicus verschließt.
Ebenfalls nach acht Wochen ist in einem Fall eine große Gewebsmasse aus Epithel und begleitendem Bindegewebe unter Zerstörung der lateralen Atticwand in den Recessus epitympanicus und weiter in das Cavum tympani eingewachsen. Insgesamt sind zehn Cholesteatome in dieser Gewebsmasse zu erkennen, von denen sich drei im Recessus epitympanicus und sieben im Cavum tympani befinden. Das Trommelfell ist teilweise nicht mehr genau zu lokalisieren. Aufgrund der scharfen, bogigen Begrenzung der Cholesteatommassen im Mittelohr ist anzunehmen, daß die Cholesteatome in das Trommelfell eingedrungen sind und es vor sich her in das Mittelohr verdrängt haben.

Tabelle 4 (Überblick über die Ergebnisse aus beiden Versuchsgruppen)

Anzahl der Ohren n	Gruppe A n=21	Gruppe B n=21	Total(A+B) n=42
Äußerer Gehörgang			
Epithel			
reizlos	5 (23,8%)	3 (14,3%)	8 (19,0%)
gering verdickt	4 (19,0%)	7 (33,3%)	11 (26,2%)
stark verdickt	12 (57,1%)	11 (52,4%)	23 (54,8%)
Zapfenbildung	15 (71,4%)	17 (81,0%)	32 (76,2%)
Submukosa			
reizlos	4 (19,0%)	2 (9,5%)	6 (14,3%)
gering verbreitert	7 (33,3%)	12 (57,1%)	19 (45,2%)
stark verbreitert	10 (47,6%)	7 (33,3%)	17 (40,5%)
entz. infiltriert	9 (42,9%)	4 (19,0%)	13 (31,0%)
Trommelfell			
Pars flaccida			
reizlos	2 (9,5%)	1 (4,8%)	3 (7,1%)
verdickt	14 (66,7%)	14 (66,7%)	28 (66,7%)
entz. infiltriert	5 (23,8%)	2 (9,5%)	7 (16,7%)
nicht zu beurteilen	4 (19,0%)	3 (14,3%)	7 (16,7%)
zerstört	1 (4,8%)	3 (14,3%)	4 (9,5%)
Pars tensa			
reizlos	5 (23,8%)	9 (42,9%)	14 (33,3%)
verdickt	15 (71,4%)	9 (42,9%)	24 (57,1%)
entz. infiltriert	2 (9,5%)	1 (4,8%)	3 (7,1%)
nicht zu beurteilen	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)
zerstört	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (7,1%)

Tabelle 4

Anzahl der Ohren n	Gruppe A n=21	Gruppe B n=21	Total(A+B) n=42
Rec. epitympanicus			
Epithel			
reizlos	7 (33,3%)	3 (14,3%)	10 (23,8%)
gering verdickt	2 (9,5%)	7 (33,3%)	9 (21,4%)
stark verdickt	12 (57,1%)	11 (52,4%)	23 (54,8%)
Submukosa			
reizlos	4 (19,0%)	2 (9,5%)	6 (14,3%)
gering verbreitert	5 (23,8%)	8 (38,1%)	13 (31,0%)
stark verbreitert	12 (57,1%)	11 (52,4%)	23 (54,8%)
entz. infiltriert	7 (33,3%)	5 (23,8%)	12 (28,6%)
Mittelohr			
Epithel			
reizlos	4 (19,0%)	1 (4,8%)	5 (11,9%)
gering verdickt	7 (33,3%)	6 (28,6%)	13 (31,0%)
stark verdickt	10 (47,6%)	14 (66,7%)	24 (57,1%)
Submukosa			
reizlos	5 (23,8%)	3 (14,3%)	8 (19,0%)
gering verbreitert	11 (52,4%)	11 (52,4%)	22 (52,4%)
stark verbreitert	5 (23,8%)	7 (33,3%)	12 (28,6%)
entz. infiltriert	5 (23,8%)	3 (14,3%)	8 (19,0%)
Cholesteatome			
Äußerer Gehörgang	8 (38,1%)	6 (28,6%)	14 (33,3%)
Rec. epitympanicus	1 (4,8%)	2 (9,5%)	3 (7,1%)
Mittelohr	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)
Cholest.-Gesamtzahl			
Äußerer Gehörgang	28	11	39
Rec. epitympanicus	2	4	6
Mittelohr	0	7	7

IX. DISKUSSION

Bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Tierexperimenten wurde bei Kaninchen der Zugang vom Cavum tympani zum Recessus epitympanicus durch Marbagelan- b.z.w. Muskelstückchen verstopft. Durch diesen Eingriff sollte zweierlei erreicht werden:

1. Der Recessus epitympanicus sollte von den pneumatisierten Räumen des übrigen Mittelohres abgetrennt werden mit der Folge einer Belüftungsstörung im Recessus.
2. Die eingebrachten Substanzen sollten einen geringen Reiz direkt auf die Schleimhaut im Recessus epitympanicus ausüben und dadurch eine milde Entzündung hervorrufen.

Letztlich sollte das Experiment zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Wie wirken sich die eingebrachten Substanzen in Verbindung mit einer Belüftungsstörung des Recessus epitympanicus auf die Schleimhaut im Recessus aus?
2. Können diese Reizfaktoren zu einer Metaplasie der Schleimhaut des Recessus epitympanicus führen?
3. Haben diese Reizfaktoren einen Einfluß auf die angrenzenden Gewebe, insbesondere die Mittelohr-Schleimhaut und das Trommelfell?
4. Wie reagiert die Epidermis des äußeren Gehörganges auf den experimentell gesetzten Reiz?
5. Lassen sich durch die Reizsubstanzen Cholesteatome erzeugen?

Die mikroskopische Auswertung der angefertigten Präparate ergibt folgendes Bild:
Die experimentell angelegte Abtrennung des Recessus epi-

tympanicus vom übrigen Mittelohr durch Marbagelan- b.z.w. Muskelstückchen hielt in einigen Fällen nicht lange stand. Sowohl in der Versuchsgruppe A als auch in der Versuchsgruppe B ist bei manchen Tieren bereits nach zwei Wochen die eingebrachte Reizsubstanz nicht mehr nachweisbar. Ob die verschwundene Reizsubstanz durch den operativen Zugang im Trommelfell in den äußeren Gehörgang abgerutscht oder via Tuba auditiva in den Pharynx abtransportiert wurde, ist nicht zu entscheiden. Beide Möglichkeiten wären denkbar.

Ab der zweiten Woche beginnt in beiden Versuchsgruppen die Einsprossung von Granulationsgewebe in die Verschluß-Substanz. Dadurch werden die zunächst relativ losen Marbagelan- und Muskelstückchen stabilisiert und untereinander verbunden. Gleichzeitig wird in vielen Fällen das Konglomerat aus Reizsubstanz und Granulationsgewebe von Epithel beidseits überzogen. Beide Prozesse zusammen führen zu einer Stabilisierung und Fixierung der Verschlüsse, so daß ein Abgleiten in den äußeren Gehörgang oder über die Tube in den Pharynx nach der zweiten Woche nicht mehr vorkommt.

Mit der Einsprossung von Granulationsgewebe beginnt auch die Resorption der Reizsubstanz. Beim Marbagelan ist diese Resorption nach acht Wochen abgeschlossen, d. h. Gelatineschwamm ist letztmals nach sechs Wochen nachweisbar. Ein Verschluß des Recessus epitympanicus ist demnach in der Versuchsgruppe A nur bis zur sechsten Woche gewährleistet. Granulationsgewebe b.z.w. geringe narbige Veränderungen sind in Einzelfällen noch bis zur 12. Woche zu erkennen.

Diese Befunde bezüglich der Resorption von Gelatineschwamm-Präparaten im Mittelohr von Kaninchen decken sich mit den Ergebnissen von BANDTLOW (1964), LANGNICKEL (1978), SALENBAUCH (1977) und WEINGUT (1980), die ebenfalls den Beginn der Resorption gegen Ende der ersten Woche ansetzten, einen

verstärkten Abbau ab der zweiten Woche beobachteten und eine Gesamt-Resorptionszeit von mehr als vier Wochen fanden.

In der Versuchsgruppe B liegen die Verhältnisse etwas anders. Zwar beginnt auch hier das Einsprossen von Granulationsgewebe in der zweiten Woche, doch scheint das autologe Muskeltransplantat eine geringere Reizwirkung auszuüben mit der Folge, daß die Resorption deutlich langsamer erfolgt. Bis zur 16. Woche sind noch Muskelfasern im Recessus epitympanicus nachweisbar und in einzelnen Fällen ist auch der Verschluß offenbar noch nach 16 Wochen intakt. Da es sich bei der Muskulatur im Gegensatz zu dem Gelatineschwamm um körpereigenes Gewebe handelt, wird die geringere Reizwirkung und der verzögerte Abbau des Muskelgewebes verständlich.

Auf die Einwirkung der Reizsubstanz antwortet die Schleimhaut im Recessus epitympanicus mit einer entzündlichen Reaktion. Das normalerweise platte und sehr zarte Epithel verdickt sich deutlich, teilweise bis zu einer kubischen Zellage. Die Submukosa ist erheblich verbreitert und aufgelockert. Die zahlreichen Gefäße in der Submukosa sind mit Erythrocyten angeschoppt. Es kommt zu einer Exsudation in das Lumen des Recessus epitympanicus. Zur Zeit der größten Reizwirkung innerhalb der ersten Wochen tritt teilweise sogar Blut, d. h. vor allem Erythrocyten aus den dilatierten Gefäßen der Submukosa aus und gelangt durch die Epithelschicht bis in das Lumen des Recessus epitympanicus, in dem es zu Blutkoageln gerinnt. Eine derartige hämorrhagische Exsudation tritt vor allem bei der Versuchsgruppe A bis etwa zur sechsten Woche auf. Bei der Gruppe B ist eine hämorrhagische Exsudation nur in sehr geringem Ausmaß festzustellen und hält nur bis zur vierten Woche an. Auch dieser Befund ist ein Hinweis auf die schwächere Reizwirkung der autologen Muskulatur.

Die Veränderungen im Recessus epitympanicus im Sinne einer Otitis media sind bei Tieren mit intaktem Verschluß und bei solchen, deren Verschluß bereits verloren gegangen ist, nach gleich langer Versuchsdauer nahezu identisch. Wider Erwarten sind bei den Tieren mit intaktem Verschluß die Entzündungszeichen nicht stärker ausgeprägt. Dieser überraschende Befund gilt jedoch nur bis zur sechsten Woche. In der Zeit danach gehen die pathologischen Abweichungen bei den Tieren, deren Reizsubstanz bereits resorbiert oder abtransportiert ist, langsam zurück, während bei den Tieren mit erhaltenem Verschluß geringe entzündliche Veränderungen bestehen bleiben.

Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß die zu Beginn des Experimentes gesetzten Schädigungen durch das Operationstrauma, die Einwirkung der Reizsubstanz und möglicherweise auch eine vorübergehende Belüftungsstörung zu einer Otitis media im Recessus epitympanicus führten, deren Auswirkungen bis zur sechsten Woche anhielten, selbst wenn die Reizsubstanz bereits innerhalb der ersten beiden Wochen wieder verloren gegangen war. Da alle Tiere diese primäre Schädigung erlitten, sind die resultierenden Veränderungen bei allen Tieren bis zur sechsten Woche nahezu gleich. Erst in der Zeit danach werden Unterschiede deutlich. Ist nach der sechsten Woche noch Reizsubstanz vorhanden - dies ist bei einem Teil der Tiere der Versuchsgruppe B der Fall - so hält die Reizwirkung an und pathologische Abweichungen bleiben sichtbar. Ist die Reizsubstanz frühzeitig verlorengegangen oder inzwischen resorbiert - dies trifft auf alle Tiere der Versuchsgruppe A und einen Teil der Tiere der Versuchsgruppe B zu - so kommt die entzündliche Reaktion zum Stillstand und pathologische Abweichungen treten nicht mehr auf.

Inwieweit die Veränderungen im Recessus epitympanicus Folge der von den Reizsubstanzen ausgeübten lokalen Reizwir-

kung oder Folge einer Belüftungsstörung sind, ist kaum zu differenzieren. Ein Vergleich der Abweichungen im Recessus epitympanicus bei Tieren, deren Verschluß lange Zeit intakt blieb und bei denen deshalb eine Störung der Belüftung mit großer Wahrscheinlichkeit auftrat und bei solchen Tieren, deren Verschluß schon frühzeitig verlorenging und bei denen darum eine gravierende Störung der Belüftung wohl kaum zustandekam, ergibt keine nennenswerten Unterschiede. Bei beiden Gruppen resultiert eine Otitis media mit den bereits beschriebenen Gewebsveränderungen. Dieser Vergleich legt die Vermutung nahe, daß die Belüftungsstörung im Recessus epitympanicus eine eher untergeordnete Rolle spielt neben der direkten Einwirkung der Reizsubstanzen auf die Schleimhaut des Recessus epitympanicus.

In diesem Zusammenhang bleibt anzumerken, daß abgesehen von einer optischen Kontrolle unter dem Operationsmikroskop eine exakte Überprüfung der experimentell angelegten Verschlüsse aus Marbagelan- und Muskelstückchen auf Dichtigkeit nicht vorgenommen werden konnte. Inwieweit die Verschlüsse tatsächlich dicht waren und über welchen Zeitraum diese Dichtigkeit erhalten blieb, läßt sich nicht mit Sicherheit angeben.

Eine Metaplasie des Epithels im Recessus epitympanicus zu verhornendem Plattenepithel konnte in keinem Fall beobachtet werden. Die Epithelschicht verdickte sich aufgrund der Reizwirkung zwar, wie beschrieben, zu einer fast kubischen Zellage. Auch polypöse Ausstülpungen der Schleimhaut traten in mehreren Fällen auf, so zum Beispiel in der Versuchsgruppe A nach sechs Wochen, in der Versuchsgruppe B nach zwei b.z.w. vier Wochen. Niemals aber bildete sich mehrreihiges oder mehrschichtiges Epithel aus und eine Verhornung des Epithels war nicht einmal andeutungsweise zu erkennen. Eine Metaplasie des Epithels im Recessus kann daher bei diesem Versuch mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Überraschend intensiv war die Mitreaktion der nicht unmittelbar betroffenen Nachbargewebe auf den experimentell gesetzten Reiz. So ist neben der Entzündung im Recessus epitympanicus auch im gesamten übrigen Mittelohrraum eine Otitis media zu verzeichnen. Eine hämorrhagische Exsudation erfolgt im Mittelohr zwar nicht, ansonsten sind die Entzündungszeichen jedoch nur geringfügig schwächer als im Recessus epitympanicus. Die Tatsache, daß im Recessus epitympanicus bei gestörter Belüftung und im übrigen Mittelohr bei ungestörter Belüftung durchaus ähnliche Veränderungen eingetreten sind, legt wiederum die Vermutung nahe, daß weniger die Belüftungsstörung als vielmehr die lokale Reizwirkung der eingebrachten Substanzen Ursache dieser Veränderungen ist. Ganz offensichtlich erfaßte die Reizwirkung auch die angrenzenden Gewebe, so daß die gesamte Mittelohr-Schleimhaut und auch das Trommelfell in die entzündliche Reaktion einbezogen wurden.

Ein unerwartetes Ergebnis brachte auch die histologische Untersuchung der äußeren Gehörgänge. Die Epidermis im äußeren Gehörgang ist enorm verdickt und senkt sich zapfenförmig tief in die Submukosa ein, die im Sinne einer Otitis externa ebenfalls erheblich verbreitert, gefäßreich und zum Teil entzündlich infiltriert ist. Selbst nach 16 Wochen sind die Veränderungen in einigen Fällen noch nicht völlig abgeklungen.

Zusätzlich sind in einem Drittel aller Gehörgänge insgesamt 39 Cholesteatome entstanden. Da die Reizsubstanz im Recessus epitympanicus durch das Trommelfell b.z.w.die laterale Atticwand abgeschirmt war, muß man diese massiven pathologischen Abweichungen dem Operations-Trauma zuschreiben, das die Tiere zu Beginn des Versuches erlitten.

Dieses Ergebnis belegt erneut die von BAYER, GRÜNINGER, HOLLAND und anderen beschriebene außergewöhnliche Empfind-

lichkeit der Epidermis im äußeren Gehörgang. Offenbar können jedoch nicht nur chronisch einwirkende, schwache Reize, wie sie BAYER, GRÜNINGER und HOLLAND in ihren Versuchen zur Anwendung brachten, das Plattenepithel des äußeren Gehörganges zu den beschriebenen Veränderungen bis hin zur Cholesteatom-Bildung anregen. Wie dieses Experiment zeigt, ist auch ein nur kurzzeitig wirksamer Reiz, wie ihn das Operations-Trauma darstellt, in der Lage, dieselben Reaktionen auszulösen. Auch wenn diese an Kaninchen gewonnenen Erkenntnisse möglicherweise nicht in vollem Umfange auf den Menschen übertragbar sind, scheint doch bei allen Manipulationen im äußeren Gehörgang größte Vorsicht und Zurückhaltung angebracht.

Eine bevorzugte Lokalisation der Cholesteatome im äußeren Gehörgang läßt sich nicht erkennen. Die Cholesteatome sind sowohl am "Dach" als auch am "Boden" des äußeren Gehörganges, trommelfellnah und trommelfellfern zu finden.

Im Gegensatz zu der Lokalisation der Cholesteatome zeigt der zeitliche Ablauf der Cholesteatom-Entwicklung bemerkenswerte Unregelmäßigkeiten. Von den bei beiden Versuchsgruppen insgesamt entdeckten 39 Gehörgangs-Cholesteatomen entstanden 38 innerhalb der ersten acht Wochen. In den folgenden acht Wochen kam nur ein einziges Gehörgangs-Cholesteatom zur Beobachtung.

Auch GRÜNINGER und HOLLAND fanden bei ihren Versuchen die größte Cholesteatom-Häufigkeit nach etwa acht Wochen und stellten dann mit zunehmender Versuchsdauer eine Abnahme der Cholesteatom-Zahl fest. Eine Erklärung für dieses merkwürdige Phänomen gaben sie nicht an. Denkbar wäre, daß die relativ oberflächlich liegenden Cholesteatome des äußeren Gehörganges ab einer bestimmten Größe aufplatzen können, wobei Matrix, Perimatrix und bedeckende Epidermis zerreißen, so daß sich die Hornmassen in das Lumen des

äußeren Gehörganges entleeren. Derartige Selbstreinigungsvorgänge kommen tatsächlich vor, wie Abb. 10 zeigt. Es ist deutlich zu erkennen, daß nach sechswöchiger Versuchsdauer mehrere kleine Cholesteatome aufgeplatzt sind und ihren Inhalt in den äußeren Gehörgang entleeren.

Neben den 39 Cholesteatomen im äußeren Gehörgang finden sich auch bei drei Tieren insgesamt sechs Cholesteatome im Recessus epitympanicus. In der Versuchsgruppe B hat sich nach acht Wochen ein kleines Cholesteatom von der Pars flaccida aus in das unmittelbar angrenzende Konglomerat aus eingebrachten Muskelstückchen, einsprossendem Granulationsgewebe und massiv verbreiterter Submukosa im Recessus epitympanicus eingesenkt (s. Abb. 11). Hierbei handelt es sich um ein typisches Immigrations-Cholesteatom, wie es HABERMANN (1889), BEZOLD (1890), SCHWARZ (1962) und viele andere Autoren beschrieben haben. Nach LANGE (1932) und SCHWARZ (1962) kann das Plattenepithel des äußeren Gehörganges durch das nicht perforierte Trommelfell in das Mittelohr einwandern, wenn ein bindegewebiges Polster entzündlicher Genese der Innenseite der Pars flaccida des Trommelfelles unmittelbar anliegt b.z.w. die Pars flaccida selbst entzündlich verändert ist. Das im vorliegenden Fall unter dem Einfluß der Reizsubstanz entstandene Konglomerat aus Muskulatur, Granulationsgewebe und entzündlich verbreiterter Submukosa stellt ein derartiges Polster entzündlicher Genese dar. Die Tatsache, daß Plattenepithel in dieses Polster eingedrungen ist und dort ein Cholesteatom gebildet hat, bestätigt die Richtigkeit der Vorstellungen von LANGE und SCHWARZ.

In der Versuchsgruppe A finden sich bereits nach vier Wochen in einem Fall zwei Cholesteatome im Recessus epitympanicus (s. Abb. 2). Die laterale Atticwand ist teilweise abgebaut, die Pars flaccida des Trommelfelles weitgehend zerstört. Durch den entstandenen Defekt dringen Epithel-

und begleitende Bindegewebsmassen mit zwei ausgebildeten Cholesteatomen in den Recessus epitympanicus vor. Der Marbagelan-Verschluß ist nach caudal verdrängt.

Einen ähnlichen Befund zeigt ein Präparat (27 li) aus der Versuchsgruppe B nach acht Wochen (s. Abb. 13 und 14). Die laterale Atticwand ist ebenfalls teilweise abgebaut. Durch den Defekt ist ein riesiges Gebilde aus Epithel und Bindegewebe in den Recessus epitympanicus und weiter in das Cavum tympani vorgedrungen. Innerhalb dieser Gewebsmasse haben sich insgesamt zehn Cholesteatome ausgebildet, von denen sich drei im Recessus epitympanicus und sieben im eigentlichen Cavum tympani befinden. Die Cholesteatome haben das teilweise zerstörte Trommelfell offenbar vor sich her weit in den Mittelohr-Raum vorgeschoben. Auch die eingebrachten Muskelstückchen sind zum Teil tief in das Mittelohr hinein verdrängt worden.

Die Interpretation der beiden letztgenannten Präparate ist schwieriger, da es bereits zu umfangreichen Zerstörungen und Abbauvorgängen gekommen ist. Sehr wahrscheinlich fand jedoch auch in diesen Fällen primär ein Einwandern des Plattenepithels durch die Pars flaccida des Trommelfelles in das entzündete, bindegewebige Polster um die Reizsubstanz mit anschließender Cholesteatom-Bildung im Recessus epitympanicus statt. Die erheblichen Zerstörungen, so insbesondere der Abbau der lateralen Atticwand, dürften als Ergebnis der hinlänglich bekannten knochenzerstörenden Wirkung von Cholesteatomen erst sekundär hinzugekommen sein. Eine Besonderheit bei dem Präparat 27 li besteht darin, daß die Cholesteatome nach ihrer Entstehung in dem bindegewebigen Polster an der Pars flaccida weiter zwischen innere und äußere Epithelschicht der Pars tensa des Trommelfelles eindrangen und mit fortschreitendem Wachstum die innere Epithelschicht weit in den Mittelohr-Raum verdrängten.

Alle Cholesteatome im Recessus epitympanicus und im Cavum tympani sind offenbar auf dieselbe Art und Weise entstanden: Die eingebrachten Reizsubstanzen Marbagelan und Muskulatur führten zu einer geringen Otitis media. In die Reizsubstanz sproßte Granulationsgewebe ein und bildete zusammen mit der entzündlich verbreiterten Submukosa im Recessus epitympanicus ein lockeres, bindegewebiges Polster in direktem Kontakt zur Pars flaccida des Trommelfelles. Zudem wurde das Plattenepithel im Bereich der Pars flaccida zu papillärem Tiefenwachstum angeregt. Die Epithel-Papillen senkten sich in das Gewebspolster ein und bildeten dort Cholesteatome, die weiter in den Recessus epitympanicus vordrangen und teilweise zu umfangreichem Knochenabbau, besonders an der lateralen Atticwand führten.

Die Auslösung von Cholesteatomen durch entzündliche Reize, wie sie hier im Tierversuch erfolgte, entspricht den Ansichten bezüglich der Cholesteatom-Genese, die MANASSE (1917), LANGE (1925), RÜEDI (1959), SCHWARZ (1962) und andere vertraten.

Ob neben der entzündlichen Reizwirkung der eingebrachten Substanzen zusätzlich eine Belüftungsstörung im Recessus epitympanicus zur Entstehung der Cholesteatome beitrug, läßt sich nicht abschätzen. Gerade bei den Präparaten mit Cholesteatomen im Recessus epitympanicus sind infolge des Wachstums der Cholesteatome so umfangreiche Veränderungen eingetreten, daß die ursprüngliche Qualität der Verschlüsse nicht mehr zu beurteilen ist und der Einfluß der Belüftungsstörung auf die Cholesteatomentstehung nicht exakt bewertet werden kann.

X. ZUSAMMENFASSUNG

Nach operativer Eröffnung der äußeren Gehörgänge wurde bei 21 Kaninchenohren der Gelatineschwamm Marbagelan, bei 21 weiteren Kaninchenohren autologe Muskulatur aus dem Ohrlöffel der Tiere durch die Pars flaccida des Trommelfelles in den Recessus epitympanicus in der Weise eingebracht, daß die Marbagelan- b.z.w. Muskelstückchen den Recessus wie ein Deckel nach unten abschlossen und vom Cavum tympani abtrennten. Die Öffnung in der Pars flaccida wurde durch ein Knorpelscheibchen sorgfältig verschlossen. Die eingebrachten Substanzen sollten erstens einen milden entzündlichen Reiz auf die Schleimhaut des Recessus epitympanicus ausüben und zweitens eine Störung der Belüftung des Recessus provozieren.

Die histologische Untersuchung der gewonnenen Präparate nach Versuchszeiten von 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen ergab folgende Befunde:
Ab der zweiten Woche begann die Einsprossung von Granulationsgewebe in die Reizsubstanz. Beim Marbagelan war die Resorption nach spätestens acht Wochen abgeschlossen, bei der autologen Muskulatur dauerte sie zum Teil bis zu 16 Wochen. Bei einigen Versuchstieren war die Reizsubstanz schon nach zwei Wochen verloren gegangen, indem sie durch den operativen Zugang in den äußeren Gehörgang abrutschte oder vielleicht via Tuba auditiva in den Pharynx abtransportiert wurde. Ein dichter Verschluß des Recessus epitympanicus gegenüber dem übrigen Mittelohr war daher nicht bei allen Tieren gewährleistet und hielt je nach Resorptionsdauer bis maximal sechs Wochen (Marbagelan) oder in Einzelfällen 16 Wochen (Muskulatur) an.

Das primäre Operationstrauma und die Einwirkung der Reizsubstanzen lösten eine Otitis media im Recessus epitympa-

nicus und in abgeschwächter Form auch im Cavum tympani aus. Eine Metaplasie des Epithels im Recessus zu verhornendem Plattenepithel trat in keinem Fall auf. Im äußeren Gehörgang war als Folge des Operationstraumas eine massive Otitis externa mit enormer Verdickung des Epithels zu beobachten, das sich zapfenförmig in die Submukosa einsenkte. Bei 33,3 % der Gehörgänge führte dieses papilläre Tiefenwachstum zur Ausbildung von insgesamt 39 Gehörgangs-Cholesteatomen. In 7,4 % aller Fälle fanden sich auch Cholesteatome im Recessus epitympanicus und in 2,4 % sogar im Cavum tympani.

Alle diese Cholesteatome im Mittelohr sind als typische Immigrations-Cholesteatome mit folgender Entstehungsweise anzusehen:
Die eingebrachten Reizsubstanzen Marbagelan und Muskulatur, einsprossendes Granulationsgewebe und die infolge der Otitis media entzündlich verbreiterte Submukosa im Recessus bildeten zusammen ein lockeres, bindegewebiges Polster in direktem Kontakt zur Pars flaccida des Trommelfelles. Das Plattenepithel der Epidermis im Bereich der Pars flaccida wurde durch den entzündlichen Reiz zu papillärem Tiefenwachstum angeregt. Epithel-Papillen senkten sich in das lockere Bindegewebspolster ein und bildeten dort Cholesteatome, die weiter in den Recessus epitympanicus und zum Teil in das Cavum tympani vordrangen. Ob und inwieweit neben der entzündlichen Reizwirkung die Belüftungsstörung im Recessus zur Entstehung der Cholesteatome beitrug, läßt sich nicht bewerten.

XI. LITERATURVERZEICHNIS

ALBRECHT, W.: Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms
Acta oto-laryng., Stockholm, 15 (1931) 375-378

Zur Cholesteatomgenese
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 32 (1933) 517-526

Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes für die Entstehung des Cholesteatoms
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. 157 (1950) 341-351

ALTMANN, F.:Zur Pathogenese der Cholesteatome des Recessus epitympanicus
Mschr. Ohr.hk., Wien, 68 (1934) 271-275

BANDTLOW, O.:Experimentelle Untersuchungen zur plastischen Wiederherstellung des Trommelfelles
Habil.-Schrift, Würzburg (1964)

BAYER, J.: Über den Einfluß der experimentellen Otitis externa auf die Entstehung des Cholesteatoms
Inaug. Diss., Tübingen (1976)

BEGLEY, J., McDONALD, J. and WILLIAMS, H.: Histology and histogenesis of cholesteatoma of the middle ear and mastoid
Arch. Otolaryng., Chicago, 53 (1951) 41-52

BEICKERT, P.: Hernienartige Entstehung und Entwicklung von Cholesteatomen
Zschr. Laryng. 36 (1957) 154-164

BERBERICH, J.: Das Mittelohrcholesteatom. Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen
Passow-Schäfers Beitr. HNO-Hk. 26 (1927) 1-94

BEZOLD, F.: Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli und Tubenverschluß, eine ätiologische Studie
Zschr. Ohr.hk. 20 (1890) 5-28

Über das Cholesteatom des Mittelohres etc.
Zschr. Ohr.hk. 21 (1891) 252-271

BILGER, B.: Die Wachstumsformen des geschichteten, verhornenden Plattenepithels und die Cholesteatomgenese
Inaug. Diss., Tübingen (1963)

BOENNINGHAUS, H.G.: Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde für Medizinstudenten
Springer, Berlin (1970)

BOSTROEM : Über piale Epidermoide, Dermoide, Lipome und durale Dermoide
Zbl. allg. Path. 8 (1897) 1

BROCK, W.: Entstehung und Wachstum des Mittelohrcholesteatoms (11. Vers. Südwestd. HNO-Ärzte, Nürnberg)
Zbl. Ohr.hk. 30 (1929) 366-368

BURIAN, K. und CANCURA, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Epithels etc.
Zschr. Laryng. 38 (1959) 577-584

CANCURA, W.: s. unter Burian, K.

CODY, D. T. R.: in: Cholesteatoma. First international conference (1977) 6
s. unter McCabe, B. F.

CRUVEILHIER, J.: Anatomie pathologique du corps humain (1828)

DÖDERLEIN, W.: Histologische Studien über Cholesteatombildung
Zschr. HNO-hk. 26 (1930) 521-536

EIGLER, G.: Über die Morphogenese des Mittelohrcholesteatoms
HNO-Wegweiser 1 (1949) 436-443

Das Mittelohrcholesteatom als ontogenet.Problem
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk. 156 (1949) 557-559

Das Verhalten der hinteren oberen Gehörgangsepidermis bei randständigen Perforationen
HNO-Wegweiser 2 (1951) 281-283

EITEL, M.: Das primäre Cholesteatom
Inaug. Diss., Tübingen (1961)

ERDHEIM, J.: Über Schädelcholesteatome
Zschr. Ohrenheilk. 49 (1905) 281-298

FERNANDEZ, C. and LINDSAY, J. R.: Aural cholesteatoma. Experimental observations
Laryngoscope 70 (1960) 1119-1141

FLEISCHER, K.: Zur Genese des Mittelohrcholesteatoms
HNO-Beiheft 4 (1953) 28-29

FRIEDMANN, J.: The comparative pathology of otitis media
J. Laryng. Otol., London, 69 (1955) 588-601

GRUBER : Das Cholesteatom im Gehörgang
Allg. Wiener Med. Zeitg. Heft 31 und 33 (1862)

GRÜNINGER, G.: Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörganges und des Trommelfelles beim Kaninchen
Inaug. Diss., Tübingen (1977)

HABERMANN, J.: Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohres
Archiv f. Ohr.hk. 27 (1889) 42-50

HERRMANN, R.: Klinische, histologische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des sekundären Mittelohrcholesteatoms
Habil.-Schrift, Tübingen (1959)

HOLLAND, H. J.: Zur experimentellen Erzeugung von Cholesteatomen am vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel
Inaug. Diss., Tübingen (1978)

HOSHIYA, H.: Experimentelle Studien über die Komplikationen des Mittelohrcholesteatoms
Mittl. med. Akad. Kioto 14 (1935) 1299

KAUFMANN, L.: Experimentelle Erzeugung von Cholesteatomen
Berliner med. Zschr. 10 (1959) 52

KELEMEN, G.: Traumatische Cholesteatomgenese
Acta oto-laryng., Stockholm, 20 (1934) 211-229

KESSEL, J.: Über Ohrpolypen
Archiv f. Ohr.hk. 4 (1869) 167-187

KIESSELBACH, W.: Zur pathologischen Anatomie der Ohrpolypen
Archiv f. Ohr.hk. 26 (1888) 249-250

KOBRAK, F.: Praktische Ohrenheilkunde für Ärzte
Fachbücher für Ärzte Band IV
Springer, Berlin (1918) 56

KÖRNER, O.: Lehrbuch der Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankh.
Bergmann, Wiesbaden (1914)

KÜSTER : Dtsch. med. Wschr. (1889) 10-13

LANGE, W.: Über die Entstehung der Mittelohrcholesteatome
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 11 (1925) 250-271

Zur Pathologie der Mittelohrcholesteatome
Klin. Wschr. Jahrgang 4, 16, (1925) 787

Tiefeingezogene Membrana flaccida und Cholest.
Zschr. Hals-Nas.-Ohr.hk. 30 (1932) 575-582

Ist das Cholesteatom ein Tumor?
HNO-Wegweiser 2 (1951) 337-339

LANGNICKEL, R. et al.: Experimentelle Untersuchungen zur quantitativen Resorption von drei Gelatine-schwammpräparaten in der Bulla des Meer-schweinchens
Arch. Otorhinolaryng. 221 (1978) 243-254

LINDSAY, J. R.: Cholesteatoma associated with an isolated perforation in Shrapnell's membrane
Arch. Otolaryng., Chicago, 20 (1934) 47-56
s. auch unter Fernandez, C.

LINCK, A.: Das Cholesteatom des Schläfenbeins
Bergmann, Wiesbaden (1914)

LINK, R.: Zur Morphogenese des knöchernen Gehörganges
Zschr. Laryng. 31 (1952) 289-295

LUCAE, A.: Beiträge zur Kenntnis der Perlgeschwulst des Felsenbeines
Archiv f. Ohr.hk. 7 (1873) 255-279

MANASSE, P.: Das Cholesteatom des Mittelohres b.z.w. des Felsenbeines. Hdb. der patholog. Anatomie des menschl. Ohres. Manasse, Grünberg, Lange
Bergmann, Wiesbaden (1917) 64-83

MARX, H.: Kurzes Handbuch der Ohrenheilkunde
Fischer, Jena (1938)

MAYER, O.: Entstehung der Atticcholesteatome
Acta oto-laryng., Stockholm, 14 (1930) 242-248

McCABE, B. F., SADE, J., ABRAMSON, M.: Cholesteatoma
First international conference
Aesculapius Publishing Company
Birmingham, Alabama, USA (1977)

McDONALD, J.: s. unter Begley, J.

MIKULICZ, J.: Beiträge zur Genese der Dermoide am Kopf
Wien. med. Wschr. 39 (1876)

MÜLLER, J.: Über den feineren Bau der krankhaften Geschwülste
Berlin (1838)

NOGUCHI, M.: Experimentelle Studien über Cholesteatome des Ohres

II. Mitt.: Versuch von Autotransplantation des Epithels des äußeren Gehörganges in die Paukenhöhle
Ausz. Z. Otolog. 42, Tokio
Dt. Zus.fassung 90 (1936)

OHTA, T.: Production of epithelioma in the outer auditory canal of rabbits by 3-4-Benzpyrene
Zschr. Otol., Tokio, 46 (1940) 107

OLTERSDORF, U.: Das Gehörgangscholesteatom und seine Deutung
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 169 (1956) 420-426

PAPPENHEIM : Wochenschr. f. d. ges. Heilkunde (1839)

POLITZER, A.: Lehrbuch der Ohrenheilkunde
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1901)

RÜEDI, L.: Über die Entstehung, die klinische Bedeutung und die Behandlung der oben randständigen kleinen Trommelfell-Perforationen
Pract. Oto-rhino-laryng., Basel, 10 (1948) 613

Cholesteatomformation in the middle-ear in animal experiments
Acta oto-laryng., Stockholm, 50 (1959) 233-242

Pathogenese des Cholesteatoms
Pract. Oto-rhino-laryng., Basel, 33 (1971) 291

SADE, J.: s. unter McCabe, B. F.

SALENBAUCH, N.: Experimentelle Untersuchungen zur quantitativen Resorption von drei Gelatineschwammpräparaten in In-Vitro und Vivo-Versuchen
Inaug. Diss., Tübingen (1977)

SCHRAMM, U.: Die formale und kausale Genese des Gehörgangscholesteatoms
Inaug. Diss., Tübingen (1960)

SCHRÖER, R.: Die Bedeutung histomorphologischer Besonderheiten am fetalen äußeren Gehörgang für die Genese des Mittelohrcholesteatoms
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 169 (1956) 426-428

Entwicklungsgeschichtliche und experimentelle Untersuchungen zur Genese des Mittelohrcholesteatoms
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 170 (1957) 265-316

Tierexperimentelle Studien zu genetischen Problemen des Mittelohrcholesteatoms
Zschr. Laryng. 41 (1962) 104-108

SCHWARTZE, H.: Cholesteatoma verum squamae ossis temporum
Archiv f. Ohr.hk. 41 (1896) 207-208

SCHWARZ, M.: Familiäre Shrapnelleinsenkung. Zugleich ein Beitrag zur Genese des primären Cholesteatoms
Hals-Nas.-Ohr.-Arzt 31, Erbbl.H.2/3 (1940) 11-21

Das Ohrcholesteatom
Zschr. Laryng. 41 (1962) 83-98

Ein typisch pathisch-papilläres Wachstum des Plattenepithels als Ursache der Cholesteatomentwicklung
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 181 (1962) 1-8

Entstehung und Verlaufsformen des Mittelohrcholesteatoms
Zschr. Laryng. 41 (1962) 518-528

Kausalfaktoren der Cholesteatomgenese
Acta oto-laryng., Stockholm, 56 (1963) 197-203

Das Cholesteatom im Gehörgang und im Mittelohr
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

SERCER, A. et ZDRAVEV, P.: Le problème du cholestéatome de l'oreille
Les Ann. d'Oto-laryng., Paris, 70 (1953) 689-711

STEURER, O.: Zur Pathogenese der Mittelohrcholesteatome
Zschr. Hals-Ohr.hk. 24 (1929) 402-415

Über das Cholesteatom des Mittelohres
HNO-Wegweiser 3 (1952) 219-220

TADAKI, Y.: Über den Einfluß des in den Mittelohrraum eingespritzten Steinkohlenteeres auf das Gehörorgan der Kaninchen
Mitt. med. Akad. Kioto 6 (1932) 188
Dt. Zus.fass. (1932) 378

TEMESREMASI, D.: Zentrale Perforation und Cholesteatom
Pract. oto-rhino-laryng., Basel, 17 (1955)271

TOYNBEE, J.: Molluscum contagiosum
Med. Gaz., London (1850)

VIRCHOW, R.: Über Perlgeschwülste
Virchows Arch. path. Anat. VIII (1855) 371

WEINGUT, N.: Die Resorption eines Kollagenschwammpräparates und eines Gelatineschwammpräparates im Mittelohr beim Kaninchen
Inaug. Diss., Tübingen (1980)

WENDT, H.: Desquamative Entzündung des Mittelohres ("Cholesteatom des Felsenbeines")
Archiv f. Ohr.hk. 9 (1875) 122-124

Über ein endotheliales Cholesteatom des Trommelfelles nebst Bemerkungen zur Histologie der Eigenschicht
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 9 (1875) 281-283

WILLIAMS, H.: s. unter Begley, J.

WITTMAACK, K.: Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie Bd XII Gehörorgan
Springer, Berlin (1926)

Cholesteatombildung, Pneumatisation und Pneumatisationslehre
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 125 (1930) 218-234

Wie entsteht ein genuines Cholesteatom?
Arch. Ohr-Nas.-Kehlk.hk. 137 (1933) 306-332

WREDEN, F.: Arch. f. Augen- u. Ohrenhk. 3 (1874) 91

Herrn Professor Dr. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung.

Herrn Dr. H. Heumann danke ich für die sorgfältige Betreuung beim tierexperimentellen Teil meiner Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 06. 05. 1956 wurde ich, Alfons Brummer, als Sohn des Alfons Brummer, Landwirt, und seiner Frau Rosa, geb. Trägler, in Wolnzach geboren.

Von 1962-1966: Grundschule in Waal

Von 1966-1975: Reuchlin-Gymnasium in Ingolstadt

Reifeprüfung am 21. 06. 1975

Ab Sommersemester 1976: Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte: 03. 03. 1977

Zahnärztliche Vorprüfung: 13. 10. 1978

Zahnmedizinisches Staatsexamen: 26. 06. 1981

Bestallung als Zahnarzt erteilt am 06. 07. 1981